

(43) 国際公開日  
2006年8月31日 (31.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/090930 A1

## (51) 国際特許分類:

A61K 31/18 (2006.01) A61K 31/64 (2006.01)  
 A61K 31/343 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)  
 A61K 31/381 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)  
 A61K 31/404 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
 A61K 31/498 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
 A61K 31/517 (2006.01)

## (72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大和 隆志 (OWA, Takashi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 小澤 陽一 (OZAWA, Yoichi) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 仙波 太郎 (SEMBA, Taro) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP). 若林 利明 (WAKABAYASHI, Toshiaki) [JP/JP]; 〒3002635 茨城県つくば市東光台5丁目1番地3 エーザイ株式会社 筑波研究所内 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/304218

(22) 国際出願日: 2006年2月28日 (28.02.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
 特願2005-054111 2005年2月28日 (28.02.2005) JP

(74) 代理人: 小林 浩, 外(KOBAYASHI, Hiroshi et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目8番7号 福岡ビル9階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

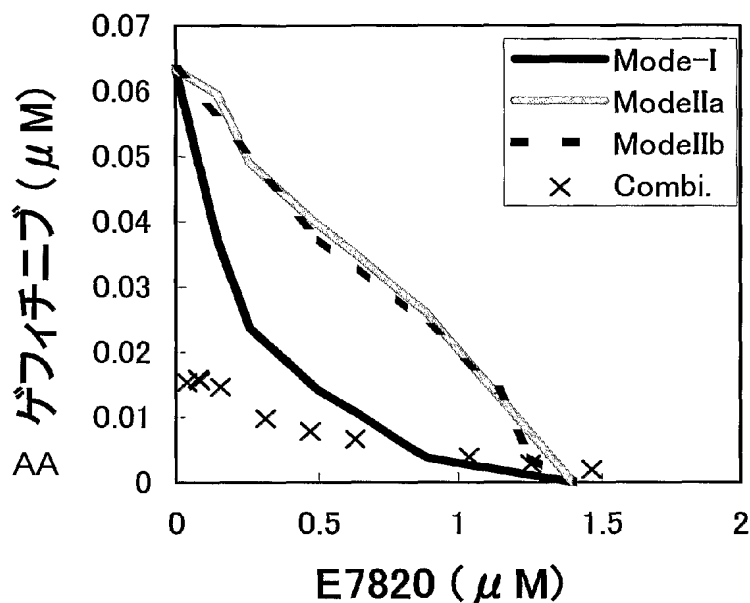
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1128088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,

[続葉有]

(54) Title: NOVEL COMBINATIONAL USE OF SULFONAMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: スルホンアミド化合物の新規併用



AA... GEFITINIB (μM)

(57) Abstract: A pharmaceutical composition, a kit and a method for the treatment of cancer which are characterized in that a sulfonamide compound is used in combination with a substance having an EGF inhibitory activity.

(57) 要約: 本発明は、スルホンアミド化合物とEGF阻害活性を有する物質とを組み合わせることを特徴とする医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法に関する。



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,

IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## スルホンアミド化合物の新規併用

## 5 技術分野

本発明は、スルホンアミド化合物と、上皮増殖因子 (Epidermal Growth Factor (以下、「EGF」と称する場合がある)) 阻害活性を有する化合物、好ましくは EGF Receptor kinase 阻害物質 (以下、「EGFR kinase 阻害物質」と称する場合がある) または抗 EGF Receptor 抗体 (以下、「抗 EGFR 抗体」と称する場合がある) とを組み合わせてなることを特徴とする新規な医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法に関するものである。

## 背景技術

癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロ  
15 フォスファミド、代謝拮抗剤のメトトレキサート、フルオロウラシル、抗生物質  
のアドリアマイシン、マイトマイシン、ブレオマイシン、植物由来のタキソール、  
ビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のシスプラチンなどがあるが、いずれも  
その抗腫瘍効果は十分であるとは言えず、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されてい  
た。

20 近年、有用な抗腫瘍剤として、スルホンアミド化合物が報告されている<sup>(1-5)</sup>。  
特に、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイル  
ベンゼンスルホンアミド (以下、「E7070」と称する場合がある)、N-(3-  
シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンス  
ルホンアミド (以下、「E7820」と称する場合がある)、N-[[ (4-クロ  
25 ロフェニル) アミノ] カルボニル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-  
スルホンアミド (以下、「LY186641」と称する場合がある)、N-[[ (3,  
4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン  
-5-スルホンアミド (以下、「LY295501」と称する場合がある)、N-(2,

4-ジクロロベンゾイル)-4-クロロフェニルスルホンアミド(以下、「LY-  
ASAP」と称する場合がある)、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-ブ  
ロモチオフェン-2-スルホンアミド(以下、「LY573636」と称する場合があ  
る)、2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン(以下、「CQS」と  
5 称する場合がある)などは、種々のタイプの腫瘍に活性を示し非常に有用である。

また、EGF 阻害活性を有する物質として、EGFR kinase 阻害物質である 4  
-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-  
(4-モルホリノ)プロポキシ-キナゾリン)(以下、「ゲフィチニブ」と称す  
る場合がある)および4-(3-エチニルフェニルアミノ)-6, 7-ビス(2-  
10 -メトキシエトキシ)-キナゾリン(以下、「エルロチニブ」と称する場合があ  
る)ならびに抗 EGFR 抗体であるセツキシマブが報告されている<sup>(6-9)</sup>。

しかしながら、これらの化合物の組み合わせにより、いかなる効果を示すか否  
かについては、これまで報告されていない。

近年、種々の DNA マイクロアレイを用い、多数の遺伝子の発現量を同時に検  
15 出する方法が確立され、DNA マイクロアレイは、幅広い目的に応用されている  
(10および11)。また、DNA マイクロアレイ(一部メンブランフィルターを用いた  
マイクロアレイ)を用いて、腫瘍細胞に抗癌剤を作用させた際に起こる遺伝子発現  
変化を検討した報告もいくつか成されている<sup>(12-14)</sup>。これらの報告は、遺伝  
子発現の変動解析が、複数の細胞集団の特性比較や、薬剤の処理等により細胞に  
20 引き起こされる生物学的な変化を、分子レベルで包括的に研究するために極めて  
有用であることを示している。

また、米国 National Cancer Institute の 60 種類の癌細胞株パネルについて  
遺伝子発現プロファイルを解析することにより、これら細胞株を再分類し、その  
特性を検討した報告<sup>(15)</sup>、さらに、この 60 種類の癌細胞株パネルの遺伝子発  
25 現プロファイルと、各細胞株の各種抗癌剤に対する感受性との間の関連について  
考察した報告<sup>(16)</sup>等がなされている。

## 参考文献

- (1) 特開平 7-165708 号公報
- (2) 国際公開第 00/50395 号パンフレット
- (3) 欧州特許出願公開第 0222475 号明細書
- (4) 国際公開第 02/098848 号パンフレット
- 5 (5) 国際公開第 2003/035629 号パンフレット
- (6) 国際公開第 96/33980 号パンフレット
- (7) 特許第 3040486 号公報
- (8) 特許第 3088018 号公報
- (9) 特開平 2-291295 号公報
- 10 (10) Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Science, 1995, 270, 467-70.
- (11) Lockhart, D.J., Dong, H., Byrne, M.C., Follettie, M.T., Gallo, M.V., Chee, M.S., Mittmann, M., Wang C., Kobayashi, M., Horton, H. Brown, E.L., Nature Biotechnology, 1996, 14, 1675-1680.
- 15 (12) Rhee CH, Ruan S, Chen S, Chenchik A, Levin VA, Yung AW, Fuller GN, Zhang W, Oncol Rep, 1999, 6, 393-401.
- (13) Zimmermann J, Erdmann D, Lalande I, Grossenbacher R, Noorani M, Furst P, Oncogene, 2000, 19, 2913-20.
- 20 (14) Kudoh K, Ramanna M, Ravatn R, Elkahloun AG, Bittner ML, Meltzer PS, Trent JM, Dalton WS, Chin KV, Cancer Res, 2000, 4161-6.
- (15) Ross DT, Scherf U, Eisen MB, Perou CM, Rees C, Spellman P, Iyer V, Jeffrey SS, Van de Rijn M, Waltham M, Pergamenschikov A, Lee JC, Lashkari D, Shalon D, Myers TG, Weinstein JN, Botstein D, Brown PO, Nat Genet, 2000, 24, 227-35.
- 25 (16) Scherf U, Ross DT, Waltham M, Smith LH, Lee JK, Tanabe

L, Kohn KW, Reinhold WC, Myers TG, Andrews DT, Scudiero DA, Eisen MB, Sausville EA, Pommier Y, Botstein D, Brown PO, Weinstein JN, Nat Genet, 2000, 24, 236-44.

5 発明の開示

本発明は、このような状況に鑑みてなされたものであり、その解決しようとする課題は、優れた抗腫瘍活性を有する医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法を見出すことにある。

本発明者らは、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、細胞増殖アッセイ (in vitro) において、E7820 は、ゲフィチニブと併用することにより、細胞増殖抑制に対する統計的 (Isobologram) に有意な相乗効果を示すことが明らかになった。また、ヒト非小細胞肺癌細胞株皮下移植モデル (in vivo) において、E7820 は、ゲフィチニブまたはエルロチニブと併用することにより、抗腫瘍効果に対する統計的 (two-way ANOVA) に有意な相乗効果を示すことが明らかになった。さらに、E7820 は、ゲフィチニブまたはエルロチニブと併用することにより、ゲフィチニブまたはエルロチニブ単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた。また、E7820 は、セツキシマブと併用することにより優れた抗腫瘍効果を示すことが明らかになった。

また、E7070 は、ゲフィチニブまたはエルロチニブと併用することにより、細胞増殖抑制に対する統計的 (Isobologram) に有意な相乗効果を示すことが明らかになった。

また、DNA マイクロアレイおよび癌細胞株パネルの実験において、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせによる遺伝子変動パターンおよび細胞増殖抑制活性が、高い相関を示すことを発見した。また、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおいて、E7070 に耐性を示す癌細胞株が、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS に交叉耐性を示すことを見出した。本発明者は、これらの結果から、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、

LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせは、同一または類似の作用機序を有し、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすという知見を得た。

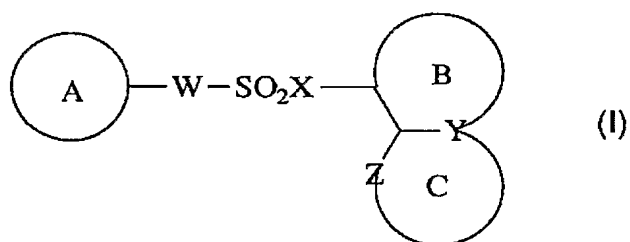
- よって、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせは、EGF 阻害活性を有する物質と併用することにより、すぐれた抗腫瘍活性を示すと考えられ、スルホンアミド化合物、好ましくは E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせと EGF 阻害活性を有する物質、好ましくはゲフィチニブ、エルロチニブもしくはセツキシマブとの組み合わせは、有用な医薬組成物およびキットとして使用し得ること、ならびに癌の治療に使用し得ることを見出した。

すなわち本発明は、以下に関する。

- (1) スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを組み合わせる医薬組成物。
- 15 (2) (a) スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも一つと、  
(b) スルホンアミド化合物を含む医薬組成物と、  
含有するキット。
- 20 (3) スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、EGF 阻害活性を有する物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキット。
- (4) EGF 阻害活性を有する物質と組み合わせる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド化合物の使用。
- (5) スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを患者に投与することを特徴とする癌の治療方法。
- 25 (6) EGF 阻害活性を有する物質とともに患者に併用投与するためのスルホンアミド化合物を含む医薬組成物。

上記 (1) ~ (6) において、前記スルホンアミド化合物は、

一般式 (I)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

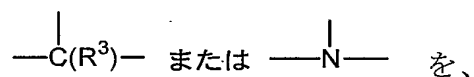
5 B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、

10 Xは $-\text{N}(\text{R}^1)-$ または酸素原子を、

Yは



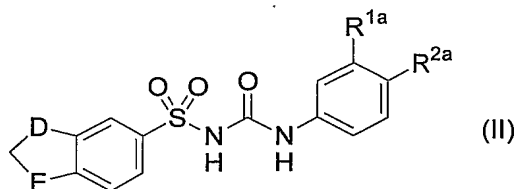
Zは $-\text{N}(\text{R}^2)-$ を意味し、

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を意味する。]

15

で表わされる化合物、

一般式(II)



[式中、Eは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ を、Dは、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を、 $\text{R}^{1a}$  は、水素原子またはハロ

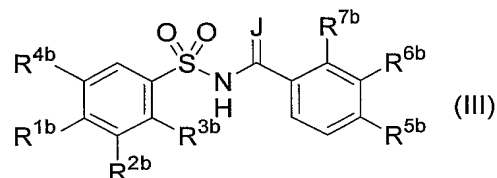
20



ゲン原子を、 $R^{2a}$  は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (III)

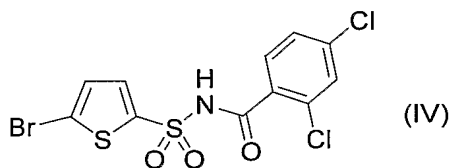


[式中、J は、 $-O-$ または $-NH-$ を、 $R^{1b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルキルチオ基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-O(SO_2)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $R^{2b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CF_3$ 、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $R^{3b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ基を、 $R^{4b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $R^{3b}$  および $R^{4b}$  の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $R^{5b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、 $-CF_3$  またはニトロ基を、 $R^{6b}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $R^{6b}$  が置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基のとき、 $R^{5b}$  は水素原子であり、 $R^{7b}$  はハロゲン原子である）を、 $R^{7b}$  は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基または $-CF_3$ （但し、 $R^{5b}$  または $R^{7b}$  のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基であるか、あるいは $R^{7b}$  が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1$

—C<sub>6</sub> アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup> または R<sup>6b</sup> のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

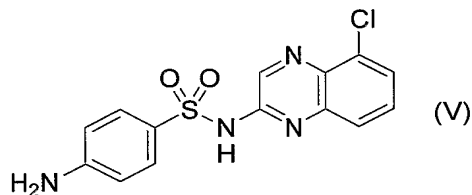
式 (IV)



5

で表わされる化合物および

式 (V)



で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくははその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物を挙げることができる。

10

また、上記 (1) ~ (6) において、前記 EGF 阻害活性を有する物質は、EGF receptor kinase 阻害物質または抗 EGFR 抗体を挙げることができる。

前記 EGF receptor kinase 阻害物質は、例えば、

15

4- (3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ) -7-メトキシ-6- (3- (4-モルホリノ) プロポキシ-キナゾリン) 、

4- (3-エチニルフェニルアミノ) -6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) -キナゾリン、

20

N- [3-クロロ-4- [ (3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル] -6- [5- [ [ [2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] フラン-2-イル] キナゾリン-4-アミン、

N- [4- [N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -7- [3- (4-モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン-6-イル] アク

リルアミド、

(2E) -N- [4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -  
3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル] -4- (ジメチルアミ  
ノ) -2-ブテンアミド、

5 [6- [4- [(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]  
-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] - ( (R) -1-  
フェニルエチル) アミン、および

(E) -N- {4- [3-クロロ-4- (2-ピリジニルメトキシ) アニリ  
ノ] -3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル} -4- (ジメチル  
10 アミノ) -2-ブテンアミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である。

前記抗 EGFR 抗体は、例えば、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少なくとも一つの抗体である。

本発明により、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法が提供される。

より具体的には、スルホンアミド化合物、すなわち、(A) 一般式 (I) で表  
20 される化合物、好ましくは E7070 または E7820、(B) 一般式 (II) で表され  
る化合物、好ましくは LY186641 または LY295501、(C) 一般式 (III) で表  
される化合物、好ましくは LY-ASAP、(D) LY573636 および (E) CQS から  
選択される少なくとも一つの化合物と、EGF 阻害活性を有する物質、好ましくは  
25 ゲフィチニブ、エルロチニブおよびセツキシマブから選択される少なくとも一  
つとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキ  
ットならびに癌の治療方法が提供され、癌の治療に用いることが可能となった。

図面の簡単な説明

図 1 は、Isobologram method における理論上の図を示す。

図 2 は、細胞増殖アッセイにおいて、Isobologram method における E7820 とゲフィチニブとの併用効果を示す。

図 3 は、細胞増殖アッセイにおいて、Isobologram method における  
5 E7070 とゲフィチニブとの併用効果を示す。

図 4 は、細胞増殖アッセイにおいて、Isobologram method における E7070 とエルロチニブとの併用効果を示す。

図 5 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株 (PC9) 皮下移植モデルにおける E7820 とゲフィチニブとの併用効果を示す。図中、\* は、危険率 0.01 未満で統計的に  
10 有意な相乗効果があったこと示す。図中、日数 # は、投与開始日を day1 とした日数を示す。

図 6 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデルにおける E7820 とゲフィチニブとの併用効果を示す。図中、\* は、危険率 0.01 未満で統計的に  
15 有意な相乗効果があったこと示す。図中、日数 # は、投与開始日を day1 とした日数を示す。

図 7 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデルにおける E7820 とエルロチニブとの併用効果を示す。図中、\* は、危険率 0.01 未満で統計的に  
20 有意な相乗効果があったこと示す。図中、日数 # は、投与開始日を day1 とした日数を示す。

図 8 は、実施例 7 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスタ  
リング解析の結果を示す。

図 9 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける相関係数を示す。

図 10 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスタ  
ーリング解析の結果を示す。

図 11 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける相関係数を示す。  
25

図 12 は、実施例 8 における DNA マイクロアレイにおける階層的クラスタ  
ーリング解析の結果を示す。

図 13 は、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおける、HCT116-C9、

HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する E7070、E7820、CQS、LY186641、LY295501 および LY-ASAP の増殖抑制作用を示したものである。

図 1 4 は、細胞増殖抑制活性を測定するアッセイにおける、HCT116-C9、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する E7070 および LY573636 の増殖抑制作用を示したものである。

発明を実施するための最良の形態

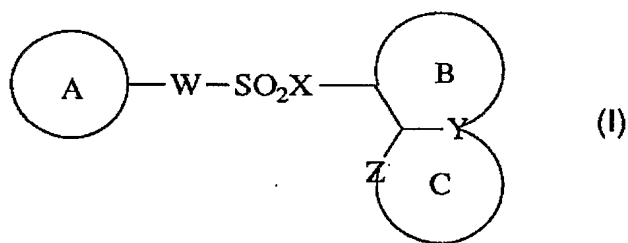
以下に本発明の実施の形態について説明する。以下の実施の形態は、本発明を説明するための例示であり、本発明をこの実施の形態にのみ限定する趣旨ではない。本発明は、その要旨を逸脱しない限り、さまざまな形態で実施をすることができる。

なお、本明細書において引用した文献、および公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込むものとする。

## 15 1. スルホンアミド化合物

本発明の医薬組成物および／またはキットならびに癌の治療方法は、スルホンアミド化合物を含むものである。

本発明において、スルホンアミド化合物は、下記の一般式 (I) で表される化合物を含む。



20

上記一般式 (I) において、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、

Xは $-\text{N}(\text{R}^1)-$ または酸素原子を、

5 Yは

$-\overset{\textstyle |}{\text{C}}(\text{R}^3)-$  または  $-\overset{\textstyle |}{\text{N}}-$  を、

Zは $-\text{N}(\text{R}^2)-$ をそれぞれ意味する。

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  はそれぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基をそれぞれ意味する。

- 10 上記一般式 (I) において、A環の意味する「置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環」とは、芳香族炭化水素、または窒素原子、酸素原子および硫黄原子のうち少なくとも1個を含む芳香族ヘテロ環であり、当該環上には置換基1～3個があってもよいものを示す。A環に含まれる主な芳香環を例示すると、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、
- 15 オキサゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾールなどがあるが、A環に含まれる芳
- 20 香環はこれらに限定されるものではない。上記芳香環は置換基1～3個を有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なっているいてもよい。置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン原子、式 $-\text{a}-\text{b}$  [式
- 25 中、aは単結合、 $-(\text{CH}_2)_k-$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_k-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_k-$ または $-\text{N}(\text{R}^3)-(\text{CH}_2)_k-$ を、kは1～5の整数を、 $\text{R}^3$ は水素原子または低級アルキル基を、bは $-\text{CH}_2-\text{d}$  (式中、dは低級アルキル基で置換されて

いてもよいアミノ基、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基または低級アルコキシ基を意味する)を意味する]で示される基、式—a—e—f [式中、aは前記と同じ意味であり、eは—S(O)—または—S(O)<sub>2</sub>—を、fは低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよいアミノ基、

- 5 低級アルキル基、トリフルオロメチル基、—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—bまたは—N(R<sup>4</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—b (式中、bは前記と同じ意味であり、R<sup>4</sup>は水素原子または低級アルキル基を、mは1～5の整数を意味する)を意味する]で示される基、式—a—g—h [式中、aは前記と同じ意味であり、gは—C(O)—または—C(S)—を、hは低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、水酸基、低
- 10 級アルキル基、低級アルコキシ基、—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—bまたは—N(R<sup>5</sup>)—(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—b (式中、bは前記と同じ意味であり、R<sup>5</sup>は水素原子または低級アルキル基を、nは1～5の整数を意味する)を意味する]で示される基、式—a—N(R<sup>6</sup>)—g—i [式中、aおよびgは前記と同じ意味であり、R<sup>6</sup>は水素原子または低級アルキル基を、iは水素原子、低級アルコキシ基またはf (fは前記
- 15 同じ意味である)を意味する]で示される基、式—a—N(R<sup>7</sup>)—e—f (式中、a、eおよびfは前記と同じ意味であり、R<sup>7</sup>は水素原子または低級アルキル基を意味する)で示される基、または式—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—j—(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—b (式中、jは酸素原子または硫黄原子を意味し、bは前記と同じ意味であり、pおよびqは同一または異なって1～5の整数を意味する)で示される基などを
- 20 挙げることができる。

上記置換基例において、アミノ基が2個のアルキル基で置換されている場合には、これらのアルキル基が結合して5または6員環を形成していてもよい。また、A環が水酸基またはメルカプト基を有する含窒素ヘテロ環である場合には、これらの基が共鳴構造をとることにより、オキソ基またはチオキソ基の形になってい

25 てもよい。

一般式(I)において、B環の意味する「置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環」は、例えば、不飽和結合の一部が水素化されていてもよい、ベンゼンまたは

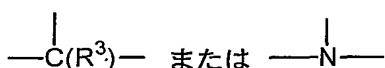
ピリジンであり、当該環上に置換基を1または2個以上有していてもよく、置換基が2個以上ある場合には同一または異なっているもよいものを示す。

- C環の意味する「置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環」とは、不飽和結合の一部が水素化されていてもよい、ピロール、ピラゾール、イミダゾールであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なっているもよいものを示す。

一般式 (I) において、式中、Zは、 $-N(R^2)-$ を意味する。 $R^2$ は、 $R^1$ とそれぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を意味する。

- B環およびC環が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキシ基、式 $-C(O)-r$ （式中、 $r$ は水素原子、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基または水酸基を意味する）、低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、トリフルオロメチル基などを挙げることができるが、これらに限定されるわけではない。

- 15 一般式 (I) において、式中、Yは、



を意味する。上記式において、 $R^3$ は、水素原子または低級アルキル基を意味する。

- 上記一般式 (I) において、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ 並びにA環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の「低級アルキル基」は、炭素数が1～6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基を意味し、例えば、これらに限定されるわけではないが、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、 $tert$ -ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、 $n$ -ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、



2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げることができ、これらのうち、最も好ましい基としてはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基を挙げることができる。

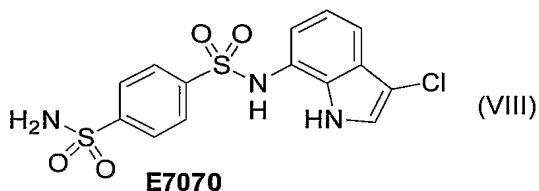
A環が有していてもよい置換基の定義中の「低級シクロアルキル基」は、炭素数3~8のシクロアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などを挙げることができるが、これらに限定されるわけではない。また、「低級アルキルチオ基」は、上記の低級アルキル基から誘導されるアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基などを挙げることができるが、これらに限定されるわけではない。

A環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の「低級アルコキシ基」とは、これらに限定されるわけではないが、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基など上記の低級アルキル基から誘導される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げることができる。また、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などが挙げられる。

本発明の一般式(I)で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第95/07276号パンフレット(WO95/07276)および/または特開平7-165708号公報(JP7-165708)に記載された方法によって製造することができる。

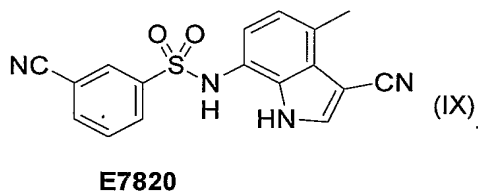
一般式 (I) において、好ましい化合物は、E7070 または E7820 である。

E7070 とは、N-（3-クロロ-1H-インドール-7-イル）-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (VIII) に示す。



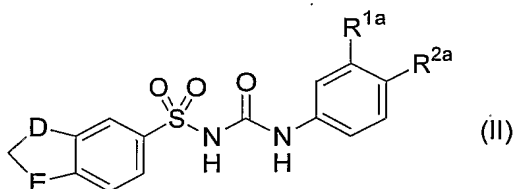
E7070 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 95/07276 号パンフレット (WO95/07276) および／または特開平 7-165708 号公報 (JP7-165708) における実施例 19 に記載された方法によって製造することができる。

10 E7820 とは、N-（3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル）-3-シアノベンゼンスルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (IX) に示す。



E7820 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 00/50395 号パンフレット (WO00/50395) に記載された方法によって製造することができる。

15 本発明において、スルホンアミド化合物は、下記の一般式 (II) で表される化合物を含む。



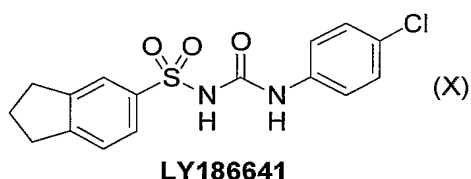
上記一般式 (II) において、式中、E は、-O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を、D は、-CH<sub>2</sub>-または-O-を、R

1a は、水素原子またはハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）を、R<sup>2a</sup> は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。

5 本発明の一般式 (II) で表される化合物は、公知の方法により製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号明細書 (EP0222475A1) に記載の方法によって製造することができる。

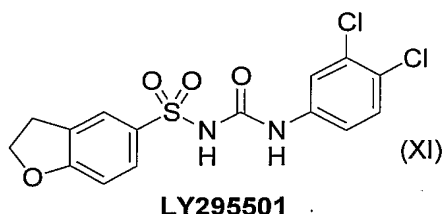
一般式 (II) において、好ましい化合物は、LY186641 または LY295501 である。

10 LY186641 とは、N- [ [ (4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (X) に示す。



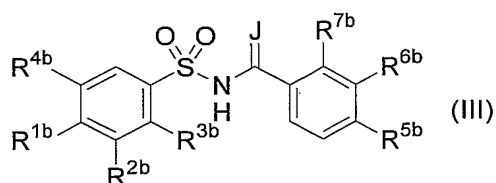
LY186641 は、公知の方法で製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号明細書 (EP0222475A1) に記載の方法で製造することができる。

15 本発明において、LY295501 とは、N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (XI) に示す。



20 LY295501 は、公知の方法で製造でき、例えば、欧州特許出願公開第 0222475A1 号明細書 (EP0222475A1) および／または欧州特許出願公開第 0555036A2 号明細書 (EP0555036A2) に記載の方法で製造することができる。

また、本発明において、スルホンアミド化合物は、下記の一般式 (III) で表される化合物を含む。



- 一般式 (III) において、式中、J は、 $-O-$  または  $-NH-$  を、 $R^{1b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_1-C_4$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_1-C_4$  アルキルチオ基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、置換基を有していてもよい  $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-O(SO_2)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $R^{2b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CF_3$ 、置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい  $C_1-C_4$  アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $R^{3b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい  $C_1-C_4$  アルコキシ基を、 $R^{4b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基（但し、 $R^{3b}$  および  $R^{4b}$  の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $R^{5b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基、 $-CF_3$  またはニトロ基を、 $R^{6b}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基（但し、 $R^{6b}$  が置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基のとき、 $R^{5b}$  は水素原子であり、 $R^{7b}$  はハロゲン原子である）を、 $R^{7b}$  は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基または  $-CF_3$ （但し、 $R^{5b}$  または  $R^{7b}$  のいずれか一方が、置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基であるか、あるいは  $R^{7b}$  が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい  $C_1-C_6$  アルキル基である場合には、 $R^{5b}$  または  $R^{6b}$  のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。
- 一般式 (III) において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であることが好ましい。

一般式 (III) において、「 $C_1-C_6$  アルキル基」は、前述の「低級アルキル基」と同じ意味であり、特に限定されるわけではないが、好ましくは、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 $n$ -ペンチル基、 $n$ -ヘキシル基等を挙げる

5 ことができる。

一般式 (III) において、「 $C_1-C_4$  アルコキシ基」は、前述の「低級アルコキシ基」の中、炭素数が 1 ~ 4 のアルコキシ基を意味し、特に限定されるわけではないが、好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $sec$ -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基等が挙げられる。

10

一般式 (III) において、「 $C_1-C_4$  アルキルチオ基」において、アルキル基は特に限定されるわけではないが、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル等を挙げることもできる。

15

一般式 (III) において、「 $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル基」の例としては、特に限定されるわけではないが、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、 $n$ -プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、 $n$ -ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、 $sec$ -ブトキシカルボニル基、 $tert$ -ブトキシカルボニル基等を挙げることもできる。

20

一般式 (III) において、導入される置換基としては、特に限定されるわけではないが、例えば、 $C_1-C_6$  アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、イソプロピル基、 $n$ -ブチル基、イソブチル基、 $sec$ -ブチル基、 $tert$ -ブチル基等）、 $C_1-C_4$  アルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、 $n$ -プロポキシ基、イソプロポキシ基、 $n$ -ブトキシ基、イソブトキシ基、 $sec$ -ブトキシ基、 $tert$ -ブトキシ基等）、アミノ基、水酸基、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）またはシリル基などの置換基を挙げることもできる。

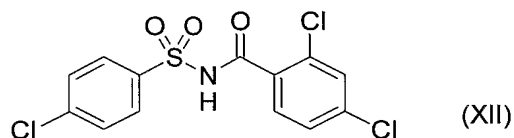
25

本発明の一般式 (III) で表される化合物は、公知の方法により製造でき、例

例えば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法によって製造することができる。

一般式 (III) において、好ましい化合物は LY-ASAP である。

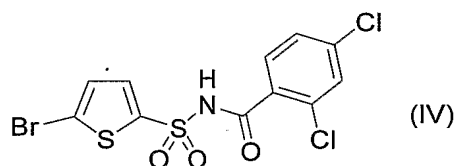
LY-ASAP とは、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニル  
5 スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (XII) に示す。



**LY-ASAP**

LY-ASAP は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法で製造することができる。

さらに、本発明において、スルホンアミド化合物には、LY573636 を挙げること  
10 とができる。本発明において、LY573636 とは、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドをいい、その構造式を以下の式 (IV) に示す。



**LY573636**

LY573636 は、ナトリウム塩であることが好ましい。

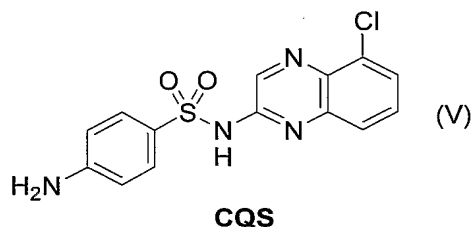
15 LY573636 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 02/098848 号パンフレット (WO02/098848) に記載の方法と同様にして、市販の 5-ブロモチオフェン-2-スルフォニルクロライドと 2, 4-ジクロロ安息香酸より製造することができる。

また、LY573636 は、国際公開第 2003/035629 号パンフレット  
20 (WO2003/035629) における実施例 63 に記載の方法で製造することができる。

本発明において、スルホンアミド化合物には、CQS を挙げることができる。

本発明において、CQS とは、2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリ

ンをいい、その構造式を以下の式 (V) に示す。



CQS は、公知の方法で製造でき、例えば、(J. Am. Chem. Soc., 1947, 71, 6-10) の方法で製造することができる。

- 5      スルホンアミド化合物は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明におけるスルホンアミド化合物は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩や蟻酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-  
10   トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩  
15   (有機アミン塩)、アンモニウム塩を挙げることができる。

- また、スルホンアミド化合物は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していてもよい。溶媒和物は水和物または非水和物のいずれであってもよいが、水和物が好ましい。溶媒は水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。  
20    る。

- また、これら化合物の溶媒和物および／または光学異性体が存在する場合には、本発明におけるスルホンアミド化合物は、それらの溶媒和物および／または光学異性体が含まれる。また、本発明におけるスルホンアミド化合物は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けるスルホンアミド化合物をも包含する。またさらに、本発明におけるスルホンアミド化合物は、生体内で酸化、還元、  
25    る。

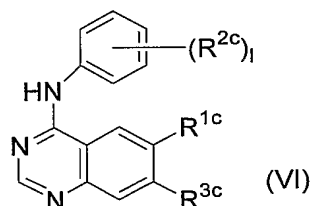
加水分解などの代謝を受けてスルホンアミド化合物を生成する化合物をも包含する。

## 2. EGF 阻害活性を有する物質

- 5 本発明の医薬組成物および／またはキットならびに癌の治療方法は、EGF 阻害活性を有する物質を含むものである。本発明において、EGF 阻害活性を有する物質は、EGF の作用、活性等を阻害する活性を有するものであれば、特に限定されないが、好ましくは EGF Receptor (EGFR) kinase 阻害物質および抗 EGF Receptor (EGFR)抗体である。
- 10 EGF を阻害する活性とは、EGF が有する生理活性および／または薬理活性を阻害する活性をいう。EGF を阻害する活性は、既存の方法、例えば、細胞増殖アッセイ、kinase アッセイ、ウエスタンブロットなどの方法により測定することができる。これらの方法によって定量された EGF 阻害活性が、50%阻害濃度において、例えば、 $30\mu\text{M}$  以下、好ましくは  $10\mu\text{M}$  以下、より好ましくは  $3\mu\text{M}$
- 15 M 以下、さらにより好ましくは  $1\mu\text{M}$  以下の場合に、EGF 阻害活性を有する物質ということができる。

### (1) EGFR kinase 阻害物質

- 本発明において、EGFR kinase 阻害物質としては、一般式 (VI) で表される
- 20 化合物を挙げることができる。



一般式 (VI) において、

l は 1、2 または 3 を、

$R^{2c}$  はそれぞれ独立してハロゲン原子、トリフルオロメチル基または  $C_1-C_4$

- 25 アルキル基を、



$R^{3c}$ は $C_1-C_4$ アルコキシ基を、

$R^{1c}$ はジ- [( $C_1-C_4$ ) アルキル] アミノ- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

ピロリジン-1-イル- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

ペペリジノ- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

5 モルホリノ- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

ピペラジン-1-イル- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

4- ( $C_1-C_4$ ) アルキルピペラジン-1-イル- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

イミダゾール-1-イル- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

ジ- [( $C_1-C_4$ ) アルコキシ- ( $C_2-C_4$ ) アルキル] アミノ- ( $C_2-C$

10 4) アルコキシ基、

チアモルホリノ- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基、

1-オキソチアモルホリノ- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基

または

1, 1-ジオキソチアモルホリノ- ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基

15 (ここで、 $R^{1c}$ が、NまたはO原子に接していない-CH<sub>2</sub>- (メチレン基) を有する場合には、そのいずれかまたは複数のメチレン基の炭素原子の上に、ヒドロキシ置換基を有することがある) をそれぞれ意味する。

一般式 (VI) において、「 $C_1-C_4$  アルキル基」は、前述の「低級アルキル基」の中、炭素数が1~4の直鎖もしくは分枝状のアルキル基を意味する。

20 一般式 (VI) において、「 $C_1-C_4$  アルコキシ基」は、前述の「 $C_1-C_4$  アルコキシ基」と同じ意味である。

一般式 (VI) において、「 $C_2-C_4$  アルコキシ基」は、前述の「低級アルコキシ基」の中、炭素数が2~4のアルコキシ基を意味する。

25 一般式 (VI) において、 $R^{2c}$ は、特に限定されるわけではないが、好ましくは、ハロゲン原子または $C_1-C_4$  アルキル基であり、ハロゲン原子である場合には、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子であり、 $C_1-C_4$  アルキル基である場合には、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基またはブチル基である。

一般式 (VI) において、 $R^{3c}$  は、特に限定されるわけではないが、好ましくは、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基またはブトキシ基である。

5 一般式 (VI) において、 $R^{1c}$  は、特に限定されるわけではないが、好ましくは、それぞれ、

ジー [( $C_1-C_4$ ) アルキル] アミノー ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基では、例えば、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-( $N$ -エチル- $N$ -メチルアミノ)エトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基、2-ジプロピルアミノエトキシ基、3-ジメチルアミノプロポキシ基、3-ジエチルアミノプロポキシ基、2-ジメチルアミノプロポキシ基、2-ジエチルアミノプロポキシ基、1-ジメチルアミノプロパン-2-イルオキシ基、1-ジエチルアミノプロパン-2-イルオキシ基、1-ジメチルアミノ-2-メチルプロパン-2-イルオキシ基、2-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ基、4-ジメチルアミノブトキシ基、4-ジエチルアミノブトキシ基、3-ジメチルアミノブトキシ基、3-ジエチルアミノブトキシ基、2-ジメチルアミノブトキシ基、2-ジエチルアミノブトキシ基、1-ジメチルアミノブタン-2-イルオキシ基または1-ジエチルアミノブタン-2-イルオキシ基であり、

10

15

ピロリジン-1-イルー ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基では、例えば、2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ基、3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ基または4-(ピロリジン-1-イル)ブトキシ基であり、

20

ピペリジノー ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基では、例えば、2-ピペリジノエトキシ基、2-ピペリジノプロポキシ基、3-ピペリジノプロポキシ基または4-ピペリジノブトキシ基であり、

モルホリノー ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基では、例えば、2-モルホリノエトキシ基、3-モルホリノプロポキシ基または4-モルホリノブトキシ基であり、

25

ピペラジン-1-イルー ( $C_2-C_4$ ) アルコキシ基では、例えば、2-(ピペラジン-1-イル)エトキシ基、3-(ピペラジン-1-イル)プロポキシ基または4-(ピペラジン-1-イル)ブトキシ基であり、

4 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルピペラジーン-1-イル- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基では、例えば、2 - (4-メチルピペラジーン-1-イル) エトキシ基、3 - (4-メチルピペラジーン-1-イル) プロポキシ基または4 - (4-メチルピペラジーン-1-イル) ブトキシ基であり、

- 5 イミダゾール-1-イル- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基では、例えば、2 - (イミダゾール-1-イル) エトキシ基、3 - (イミダゾール-1-イル) プロポキシ基または4 - (イミダゾール-1-イル) ブトキシ基であり、

- 10 ジー [ (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル] アミノ- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基では、例えば、2 - [ジー (2-メトキシエチル) アミノ] エトキシ基、3 - [ジー (2-メトキシエチル) アミノ] プロポキシ基、2 - [ジー (3-メトキシプロピル) アミノ] エトキシ基または3 - [ジー (3-メトキシプロピル) アミノ] プロポキシ基であり、

- 15 チアモルホリノー (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基では、例えば、2-チアモルホリノエトキシ基、3-チアモルホリノプロポキシ基または4-チアモルホリノブトキシ基であり、

1-オキシチアモルホリノー (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基では、例えば、2 - (1-オキシチアモルホリノ) エトキシ基、3 - (1-オキシチアモルホリノ) プロポキシ基または4 - (1-オキシチアモルホリノ) ブトキシ基であり、

- 20 1, 1-ジオキシチアモルホリノー (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基では、例えば、2 - (1, 1-ジオキシチアモルホリノ) エトキシ基、3 - (1, 1-ジオキシチアモルホリノ) プロポキシ基または4 - (1, 1-ジオキシチアモルホリノ) ブトキシ基である。

- 25 また、特に限定されるわけではないが、R<sup>1c</sup> が、NまたはO原子に接していない-CH<sub>2</sub>- (メチレン基) を有する場合には、R<sup>1c</sup> は、好ましくは、前記メチレン基のいずれかまたは複数のメチレン基の炭素原子がヒドロキシ基で置換されたモルホリノー (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基またはジー [ (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル] アミノ- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基であり、例えば、ヒドロキシ-モルホリノー (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルコキシ基またはヒドロキシ-ジー [ (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル] ア

ミノー (C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>) アルコキシ基であり、例えば、2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ基または3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ基である。

一般式 (VI) において、特に限定されるわけではないが、より好ましい化合

5 物は、

4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -7-メトキシ-6- (2-ピロリジン-1-イルエトキシ) キナゾリン、

4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -7-メトキシ-6- (2-モルホリノエトキシ) キナゾリン、

10 4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -7-メトキシ-6- [2- (4-メチルピペラジン-1-イル) エトキシ] キナゾリン、

4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -7-メトキシ-6- {2- [ジ- (2-メトキシエチル) アミノ] エトキシ} -キナゾリン、

15 4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -6- (2-ジメチルアミノエトキシ) -7-メトキシキナゾリン、

4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -6- (2-ジエチルアミノエトキシ) -7-メトキシキナゾリン、

4- (2', 4'-ジフルオロアニリノ) -6- (3-ジメチルアミノプロポキシ) -7-メトキシキナゾリン、

20 4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -6- (2-ヒドロキシ-3-モルホリノプロポキシ) -7-メトキシキナゾリン、

4- (2', 4'-ジフルオロアニリノ) -7-メトキシ-6- (3-モルホリノプロポキシ) キナゾリン、

25 4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -6- (2-イミダゾール-1-イルエトキシ) -7-メトキシキナゾリン、

4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -6- (3-ジエチルアミノプロポキシ) -7-メトキシキナゾリン、

4- (3'-クロロ-4'-フルオロアニリノ) -7-メトキシ-6- (3-

ーピロリジンー1ーイルプロポキシ) キナゾリン、

4ー(3'ークロロー4'ーフルオロアニリノ)ー6(3ージメチルアミノ  
プロポキシ)ー7ーメトキシキナゾリン、

4ー(3',4'ージフルオロアニリノ)ー6ー(3ージメチルアミノプロポキ  
5 シ)ー7ーメトキシキナゾリン、

4ー(3',4'ージフルオロアニリノ)ー7ーメトキシー6ー(3ーモルホリ  
ノプロポキシ)ーキナゾリン、

6ー(3ージエチルアミノプロポキシ)ー4ー(3',4'ージフルオロアニ  
リノ)ー7ーメトキシキナゾリン、

10 4ー(3'ークロロー4'ーフルオロアニリノ)ー7ーメトキシー6ー(3ー  
ピペリジノプロポキシ) キナゾリン、

4ー(3'ークロロー4'ーフルオロアニリノ)ー7ーメトキシー6ー(2  
ーピペリジノプロポキシ) キナゾリン、

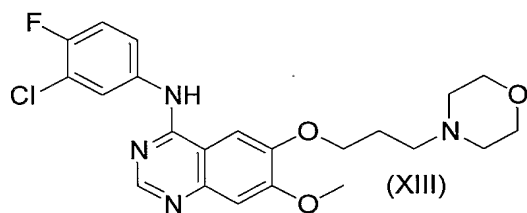
4ー(3'ークロロー4'ーフルオロアニリノ)ー6ー(3ーイミダゾール  
15 ー1ーイルプロポキシ)ー7ーメトキシキナゾリン、

4ー(3ークロロー4ーフルオロフェニルアミノ)ー7ーメトキシー6ー  
(3ー(4ーモルホリノ)プロポキシーキナゾリン)である。

一般式(VI)で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公  
開第 96/33980 号パンフレット(WO96/33980)、特許第 3040486 号  
20 (JP3040486)、米国特許第 5770599 号明細書(US5770599)に記載された  
方法によって製造することができる。

一般式(VI)において、特に好ましい化合物は、ゲフィチニブである。

ゲフィチニブとは、4ー(3ークロロー4ーフルオロフェニルアミノ)ー7ー  
メトキシー6ー(3ー(4ーモルホリノ)プロポキシーキナゾリン)をいい、そ  
25 の構造式を以下の式(XIII)に示す。

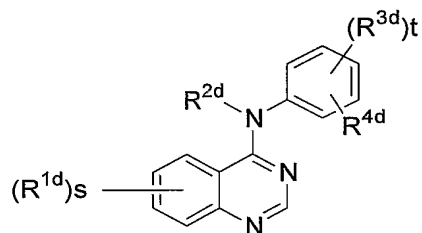


ゲフィチニブは、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 96/33980 号パンフレット (WO96/33980)、特許第 3040486 号 (JP3040486)、米国特許第 5770599 号明細書 (US5770599) に記載された方法によって製造することがで

5 きる。

また、ゲフィチニブは、アストラゼネカ社から Iressa (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

また、EGFR kinase 阻害物質としては、一般式 (VII) で表される化合物を挙げるることができる。



10

(VII)

一般式 (VII) において、s は 1、2 または 3 である。

一般式 (VII) において、R<sup>1d</sup> としては、以下の (a) または (b) のものを挙げる  
ことができる。

(a) 各 R<sup>1d</sup> は、それぞれ独立して、

15

水素原子、

ハロゲン原子、

ヒドロキシ基、

アミノ基、

ヒドロキシアミノ基、

20

カルボキシ基、

C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル基、

- ニトロ基、  
 グアニジノ基、  
 ウレイド基、  
 カルバモイル基、  
 5 シアノ基、  
 トリフルオロメチル基、  
 (R<sup>6d</sup>)<sub>2</sub>N-カルボニル基  
 および  
 フェニル-U- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル基 {ここで、Uは、単結合、O、Sお  
 10 よびNHより選択される。} より選択される。
- (b) 各R<sup>1d</sup>は、それぞれ独立して、  
 シアノー (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル基、  
 R<sup>5d</sup>-スルホニルアミノ基、  
 フタルイミド- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキルスルホニルアミノ基、  
 15 ベンズアミド基、  
 ベンゼンスルホニルアミノ基、  
 3-フェニルウレイド基、  
 2-オキソピロリジン-1-イル基、  
 2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル基、  
 20 R<sup>10d</sup>- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) アルカノイルアミノ基  
 および  
 R<sup>9d</sup>より選択される。

- ここで、R<sup>5d</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり；  
 25 R<sup>6d</sup>は、水素原子、または、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であり；  
 R<sup>9d</sup>は、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、  
 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基、

$R^{6d}$  と同一または異なって  $(R^{6d})_2N-$ 、  
 $R^{6d}$  と同一または異なって  $(R^{6d})_2NC(=O)-$ 、  
 $R^{7d}$  と同一または異なって  $R^{7d}C(=O)-$ 、  
 $R^{5d}$  と同一または異なって  $R^{5d}ONH-$ 、

- 5  $R^{5d}$  と同一または異なって  $R^{5d}NH-$ 、  
 $R^{5d}$  と同一または異なって  $R^{5d}NHC(=O)-$ 、  
 $R^{5d}$  と同一または異なって  $(R^{5d})_2NC(=O)-$ 、

G

および

- 10  $R^{5d}$  と同一または異なって  $R^{5d}V$

より選択され；

$R^{10d}$  は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、カルバモイル基、 $N-$  ( $C_1-C_4$ ) アルキルカルバモイル基、 $N$ 、 $N$ -ジ ( $C_1-C_4$ ) アルキルカルバモイル基、 $C_1-C_4$  アルキルアミノ基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基、 $R^{6d}$  と同一

- 15 または異なって  $R^{6d}O-$ 、 $C_2-C_4$  アルカノイルオキシ基、 $R^{7d}$  と同一または異なって  $R^{7d}C(=O)-$ 、および  $R^{6d}$  と同一または異なって  $(R^{6d})_2N-$  より選択され；

$R^{7d}$  は、 $C_1-C_4$  アルキル基、 $C_1-C_4$  アルコキシ基または  $R^{6d}$  と同一または異なって  $(R^{6d})_2N-$  であり；

- 20 G は、ピペリジノ基、モルホリノ基、ピロリジノ基、 $R^{6d}$  と同一または異なって  $4-R^{6d}$ -ピペリジン-1-イル基、イミダゾール-1-イル基、4-ピリドン-1-イル基、カルボキシー ( $C_1-C_4$ ) アルキル基、フェノキシ基、フェニル基、 $C_1-C_4$  アルキルスルファニル基、フェニルスルファニル基、 $C_2-C_4$  アルケニル基、アニリノ基および  $R^{6d}$  と同一または異なって  $(R^{6d})_2N$ -カルボニル- ( $C_1-C_4$ ) アルキル基より選択され；および、
- 25

V は、 $S-$ 、 $SO-$ 、 $SO_2-$  より選択される。

一般式 (VII) において、各  $R^{1d}$  は、互いに架橋して  $C_4-C_8$  飽和環または不飽和環を形成してもよい。また、各  $R^{3d}$ 、または各  $R^{3d}$  と  $R^{4d}$  は、互いに架橋し



てC<sub>4</sub>—C<sub>8</sub>飽和環または不飽和環を形成してもよい。これらの置換基が形成する環は、4員環～8員環であることが好ましく、4員環～7員環であることがさらに好ましい。この環は、ベンゼン環等の芳香族環であってもよいし、脂肪族環であってもよい。また、これらの置換基が形成する環に、さらに一つまたは複数  
5 の環が形成されていてもよい。

一般式 (VII) において、C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub> アルキル基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルコキシ基のアルキル部分および (R<sup>6d</sup>)<sub>2</sub>N—のアルキル部分は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アセトキシ基、カルバモイル基、シアノ基、G、R<sup>6d</sup> と同一もしくは異なって4—R<sup>6d</sup>—ピペラジン—1—イル基、R<sup>6d</sup> と同一もしくは異  
10 なって (R<sup>6d</sup>)<sub>2</sub>N—、R<sup>6d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>6d</sup>O—、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルコキシ基、R<sup>6d</sup> と同一もしくは異なって (R<sup>6d</sup>)<sub>2</sub>NC (=O)—、R<sup>7d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>7d</sup>C (=O)—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>5d</sup>ONH—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>5d</sup>NH—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>5d</sup>NHC (=O)—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異なって (R<sup>5d</sup>)<sub>2</sub>NC  
15 (=O)—またはR<sup>5d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>5d</sup>Vにより任意に置換されていてもよい。さらに、それらの置換基は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>1</sub>—C<sub>4</sub> アルコキシ基、R<sup>6d</sup> と同一もしくは異なって (R<sup>6d</sup>)<sub>2</sub>N—、R<sup>6d</sup> と同一もしくは異なって (R<sup>6d</sup>)<sub>2</sub>NC (=O)—、R<sup>7d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>7d</sup>C (=O)—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>5d</sup>ONH—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異  
20 なってR<sup>5d</sup>NH—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>5d</sup>NHC (=O)—、R<sup>5d</sup> と同一もしくは異なって (R<sup>5d</sup>)<sub>2</sub>NC (=O)—、GまたはR<sup>5d</sup> と同一もしくは異なってR<sup>5d</sup>Vにより任意に置換されていてもよい。ただし、2以上のヘテロ原子は、同一の炭素原子に結合することができない。ヘテロ原子は、例えば、窒素、酸素または硫黄原子があげられる。

さらに、一般式 (VII) において、3個以下の“R<sup>9d</sup>”単位が、R<sup>1d</sup> を占めてもよい。  
25

一般式 (VII) において、R<sup>1d</sup> 中の前記ベンズアミド基、ベンゼンスルホニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アニリノ基またはフェニルスルファニル

基は、置換基として、1個または2個のハロゲン原子、 $C_1-C_4$ アルキル基、シアノ基、メタンスルホニル基または $C_1-C_4$ アルコキシ基を任意に有してもよく、

アルキル基およびアルコキシ基またはアルキルアミノ基のアルキル部分は、直鎖であってもよく、3個以上の炭素で構成される場合には、分岐鎖または環式で

5 あってもよい3～8員環、好ましくは5～8員環を含んでいてもよい。

一般式 (VII) において、

$R^{2d}$  は、水素原子、および、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基より選択され；

$t$  は、1または2であり、

10 各 $R^{3d}$  は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、および置換基を有していてもよいヒドロキシ基より選択され；

$R^{4d}$  は、水素原子、アジド基、または、 $R^{11d}$ -エチニル基をそれぞれ意味する。

ここで、 $R^{11d}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基で

15 あり、置換基は、水素原子、アミノ基、ヒドロキシ基、 $R^{5d}$ と同一もしくは異なって $R^{5d}O-$ 、 $R^{5d}$ と同一もしくは異なって $R^{5d}NH-$ および $R^{5d}$ と同一もしくは異なって $(R^{5d})_2N-$ より選択される。

一般式 (VII) において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であることが好ましい。

20 一般式 (VII) において、「 $C_1-C_4$ アルキル基」は、前述の「 $C_1-C_4$ アルキル基」と同じ意味である。

一般式 (VII) において、「 $C_1-C_4$ アルコキシ基」とは、前述の「 $C_1-C_4$ アルコキシ基」と同じ意味である。

一般式 (VII) において、「 $C_2-C_4$ アルケニル基」は、二重結合を1個有する、炭素数が2～4個の直鎖状または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、具体例としては、エテニル基（ビニル基）、1-プロペニル基、2-プロペニル基（アリル基）、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基などがあげられる。

一般式 (VII) において、「 $(C_2-C_4)$ アルカノイルアミノ基」は、例えば、

メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、*n*-プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基などを意味する。

一般式 (VII) において、「(C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>) アルカノイルオキシ基」は、例えば、メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、*n*-プロピルカルボニル

5 オキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基などを意味する。

一般式 (VII) において、好ましくは、s、t、R<sup>1d</sup>、R<sup>3d</sup> および R<sup>4d</sup> が、上記定義した通りであり、R<sup>2d</sup> が水素原子である。

一般式 (VII) において、より好ましい化合物は、

6,7 – (ジメトキシキナゾリン – 4 – イル) – (3 – エチニルフェニル) –  
10 アミン、

6,7 – (ジメトキシキナゾリン – 4 – イル) – [3 – (3' – ヒドロキシプロ  
ピル – 1' – イル) フェニル] – アミン、

( [3 – (2' – アミノメチル) – エチニル] フェニル) – (6,7 – ジメト  
キシキナゾリン – 4 – イル) – アミン、

15 (3 – エチニルフェニル) – (6 – ニトロキナゾリン – 4 – イル) – アミン、  
(6,7 – ジメトキシキナゾリン – 4 – イル) – (4 – エチニルフェニル) –  
アミン、

(6,7 – ジメトキシキナゾリン – 4 – イル) – (3 – エチニル – 2 – メチル  
フェニル) – アミン、

20 (6 – アミノキナゾリン – 4 – イル) – (3 – エチニルフェニル) – アミン、  
(3 – エチニルフェニル) – (6 – メタンスルホニルアミノキナゾリン – 4  
– イル) – アミン、

(3 – エチニルフェニル) – (6,7 – メチレンジオキシキナゾリン – 4 – イ  
ル) – アミン、

25 (6,7 – ジメトキシキナゾリン – 4 – イル) – (3 – エチニル – 6 – メチル  
フェニル) – アミン、

(3 – エチニルフェニル) – (7 – ニトロキナゾリン – 4 – イル) – アミン、

(3 – エチニルフェニル) – [6 – (4' – トルエンスルホニルアミノ) キ

ナゾリン-4-イル] -アミン、

(3-エチニルフェニル) - {6-[2'-フタルイミド-エタン-1'-イル-スルホニルアミノ] キナゾリン-4-イル} -アミン、

(3-エチニルフェニル) - (6-グアニジノキナゾリン-4-イル) -ア

5 ミン、

(7-アミノキナゾリン-4-イル) - (3-エチニルフェニル) -アミン、

(3-エチニルフェニル) - (7-メトキシキナゾリン-4-イル) -アミ  
ン、

(6-カルボメトキシキナゾリン-4-イル) - (3-エチニルフェニル)

10 -アミン、

(7-カルボメトキシキナゾリン-4-イル) - (3-エチニルフェニル)  
-アミン、

[6,7-ビス(2-メトキシエトキシ) キナゾリン-4-イル] - (3-エ  
チニルフェニル) アミン、

15 (3-アジドフェニル) - (6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル) -ア  
ミン、

(4-アジドフェニル) - (6,7-ジメトキシキナゾリン-4-イル) -ア  
ミン、

(3-アジド-5-クロロフェニル) - (6,7-ジメトキシキナゾリン-4  
20 -イル) -アミン、

(3-エチニルフェニル) - (6-メタンスルホニルキナゾリン-4-イ  
ル) -アミン、

(6-エタンスルファニル-キナゾリン-4-イル) - (3-エチニルフェ  
ニル) -アミン、

25 (6,7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イル) - (3-エチニル-4-フル  
オロ-フェニル) -アミン、

(6,7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イル) - [3-(プロピル-1-イ  
ル-フェニル)] -アミン、

[6,7-ビス(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(5-エチニル-2-メチル-フェニル)-アミン、

[6,7-ビス(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-4-フルオロ-フェニル)-アミン、

5 [6,7-ビス(2-クロロ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン、

[6-(2-クロロ-エトキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン、

10 [6,7-ビス(2-アセトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン、

2-[4-(3-エチニル-フェニルアミノ)-7-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-キナゾリン-6-イルオキシ]-エタノール、

[6-(2-アセトキシ-エトキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン、

15 [7-(2-クロロ-エトキシ)-6-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン、

[7-(2-アセトキシ-エトキシ)-6-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン、

20 2-[4-(3-エチニル-フェニルアミノ)-6-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-キナゾリン-7-イルオキシ]-エタノール、

2-[4-(3-エチニル-フェニルアミノ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-6-イルオキシ]-エタノール、

2-[4-(3-エチニル-フェニルアミノ)-6-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-7-イルオキシ]-エタノール、

25 [6-(2-アセトキシ-エトキシ)-7-(2-メトキシ-エトキシ)-キナゾリン-4-イル]-(3-エチニル-フェニル)-アミン、

(3-エチニル-フェニル)-{6-(2-メトキシ-エトキシ)-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エトキシ]-キナゾリン-4-}

イル} - アミン、

(3-エチニルフェニル) - [7-(2-メトキシエトキシ) - 6-(2-モルホリン-4-イル) - エトキシキナゾリン-4-イル] - アミン、  
(6,7-ジエトキシキナゾリン-4-イル) - (3-エチニルフェニル) -

5 アミン、

(6,7-ジブトキシキナゾリン-4-イル) - (3-エチニルフェニル) -  
アミン、

(6,7-ジイソプロポキシキナゾリン-4-イル) - (3-エチニルフェニル) - アミン、

10 (6,7-ジエトキシキナゾリン-4-イル) - (3-エチニル-2-メチルフェニル) - アミン、

[6,7-ビス(2-メトキシエトキシ) - キナゾリン-4-イル] - (3-エチニル-2-メチルフェニル) - アミン、

(3-エチニルフェニル) - [6-(2-ヒドロキシエトキシ) - 7-(2-メトキシエトキシ) - キナゾリン-4-イル] アミン、

[6,7-ビス(2-ヒドロキシエトキシ) - キナゾリン-4-イル] - (3-エチニル-2-メチルフェニル) - アミン、

2-[4-(3-エチニルフェニルアミノ) - 6-(2-メトキシエトキシ) キナゾリン-7-イルオキシ] - エタノール

20 および

4-(3-エチニルフェニルアミノ) - 6,7-ビス(2-メトキシエトキシ) - キナゾリンである。

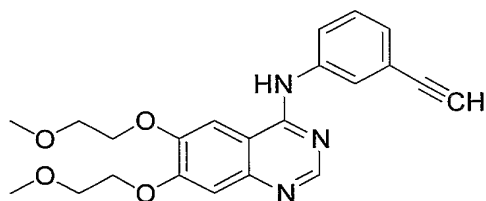
一般式(VII)で表される化合物は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第96/30347号パンフレット(WO96/30347)、特許第3088018号

25 (JP3088018)、特許3420549号(JP3420549)に記載された方法によって製造することができる。

一般式(VII)において、特に好ましい化合物は、エルロチニブである。

エルロチニブとは、4-(3-エチニルフェニルアミノ) - 6,7-ビス(2

ーメトキシエトキシ)ーキナゾリンをいい、その構造式を以下の式 (XIV) に示す。



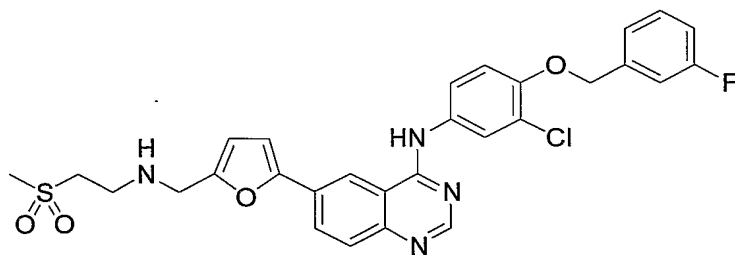
(XIV)

エルロチニブは、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 96/30347 号パンフレット (WO96/30347)、特許第 3088018 号 (JP3088018)、特許 3420549 号 (JP3420549) に記載された方法によって製造することができる。

また、エルロチニブは、ジェネンテック社 (Genentech 社) から Tarceva (登録商標) を購入することによって、入手することができる。

また、EGFR kinase 阻害物質としては、lapatinib を挙げることができる。

- 10 lapatinib とは、N- [3-クロロ-4- [ (3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル] -6- [5- [ [2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] フラン-2-イル] キナゾリン-4-アミンをいい、その構造式を以下の式 (XV) に示す。



(XV)

- 15 lapatinib は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 99/35146 号パンフレット (WO99/35146) に記載された方法によって製造することができる。

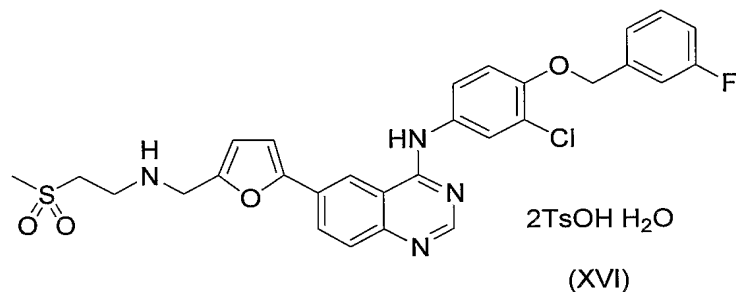
また、lapatinib は、好ましくは lapatinib ditosylate を挙げることができる。

- 20 lapatinib ditosylate とは、N- [3-クロロ-4- [ (3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル] -6- [5- [ [2- (メチルスルホニル) エチル]

アミノ] メチル] フラン-2-イル] キナゾリン-4-アミン ビス (4-メチルベンゼンスルホネート) モノハイドレート (N-[3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl]-6-[5-[[[2-

(methysulfonyl)ethyl]amino)methyl]furan-2-yl]quinazolin-4-amine bis(4-

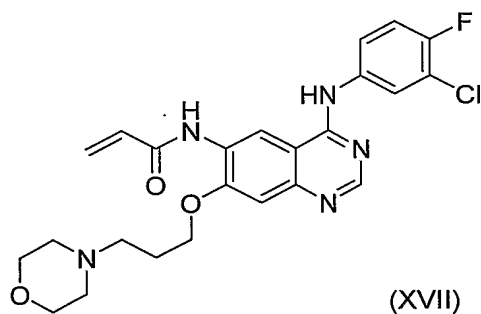
- 5 methylbenzenesulfonate)monohydrate) をいい、その構造式を以下の式 (XVI) に示す。



lapatinib ditosylate は、公知の方法で製造できる。

さらに、EGFR kinase 阻害物質としては、canertinib を挙げることができる。

- 10 canertinib とは、N-[4-[N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキシ]キナゾリン-6-イル]アクリルアミド (Clinical Cancer Research., 10:691-700, 2004.) をいい、その構造式を以下の式 (XVII) に示す。



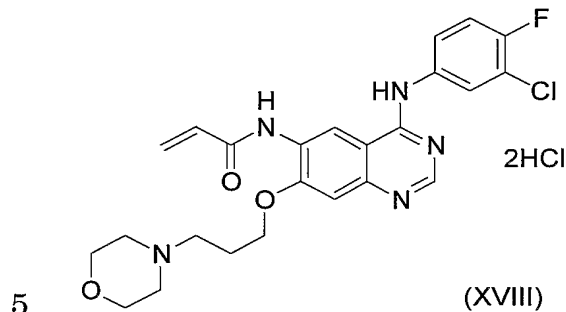
- 15 canertinib は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第2000/31048号パンフレット (WO2000/31048) に記載された方法によって製造することができる。

また、canertinib は、好ましくは canertinib dihydrochloride を挙げることができる。canertinib dihydrochloride とは、N-[4-[N-(3-クロロ-

- 20 4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[3-(4-モルホリニル)プロポキ

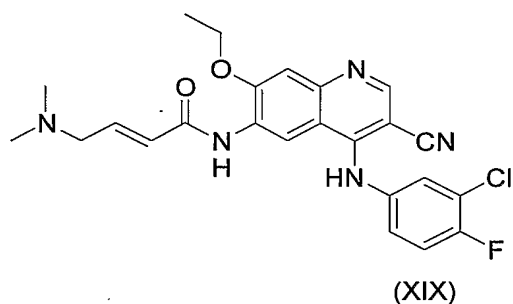


シ] キナゾリン-6-イル] アクリルアミド ジハイドロクロライド (N-[4-[N-(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]quinazolin-6-yl]acrylamide dihydrochloride) をいい、その構造式を以下の式 (XVIII) に示す。



canertinib dihydrochloride は、公知の方法で製造できる。

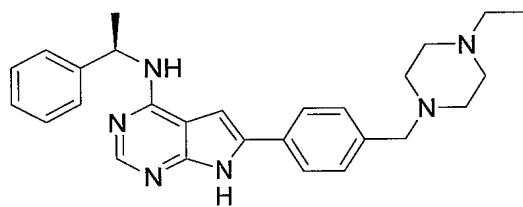
また、EGFR kinase 阻害物質としては、pelitinib を挙げることができる。  
 pelitinib とは、(2E)-N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]l-4-(dimethylamino)-2-butenamide) をいい  
 10 アミノ)-2-ブテンアミド ((2E)-N-[4-[(3-chloro-4-fluorophenyl)amino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinoliny]l-4-(dimethylamino)-2-butenamide) をいい  
 (Methods Find Exp Clin Pharmacol., 27:49-77, 2005.)、その構造式を以下の式 (XIX) に示す。



15 pelitinib は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第2003/50090号パンフレット (WO2003/50090) に記載された方法によって製造することができる。

また、EGFR kinase 阻害物質としては、AEE-788 を挙げることができる。  
 AEE-788 とは、[6-[4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)methyl]フェニル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-  
 20

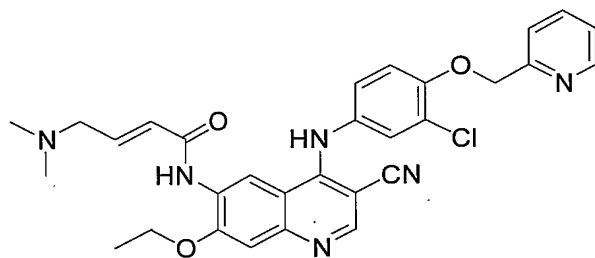
1-フェニルエチル) アミン (Cancer Research., 64, 4931-4941, 2004.,  
Cancer Research., 64, 7977-7984, 2004.) をいい、その構造式を以下の式  
(XX) に示す。



(XX)

5 AEE-788 は、公知の方法で製造でき、例えば、国際公開第 2 0 0 5 / 7 5 4  
6 0 号パンフレット (WO2005/75460) に記載された方法によって製造するこ  
とができる。

また、EGFR kinase 阻害物質としては、HKI-272 を挙げることができる。  
HKI-272 とは、(E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)  
10 シ) アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチ  
ル ア ミ ノ) -2-ブテンアミド ((E)-N-{4-[3-chloro-4-(2-  
pyridinylmethoxy)anilino]-3-cyano-7-ethoxy-6-quinolinyl}-4-  
(dimethylamino)-2-butenamide) (Cancer Research., 64, 3958-3965, 2004.,  
Journal of Medicinal Chemistry., 48, 1107-1131, 2005.) をいい、その構造式  
15 を以下の式 (XXI) に示す。



(XXI)

HKI-272 は、公知の方法で製造でき、例えば、Journal of Medicinal  
Chemistry., 48, 1107-1131, 2005.に記載された方法によって製造することがで  
きる。

20 (2) 抗 EGFR 抗体

本発明において、抗 EGFR 抗体は、EGFR を認識し結合することで、EGF による活性、好ましくは、細胞増殖活性を阻害する中和抗体であることが好ましい。本発明において、抗 EGFR 抗体による EGF 活性（細胞増殖活性）の中和の程度は、特に限定されるものではなく、EGFR を認識し結合し、かつ、EGF 5 活性を阻害する限り、いずれの抗 EGFR 抗体も用いることができる。本発明において、抗 EGFR 抗体は、ポリクローナル抗体でも、モノクローナル抗体であってもよい。また、当該抗体のアイソタイプは特に限定されず、例えば、IgG (IgG<sub>1</sub>、IgG<sub>2</sub>、IgG<sub>3</sub>、IgG<sub>4</sub>)、IgM、IgA (IgA<sub>1</sub>、IgA<sub>2</sub>)、IgD または IgE の任意のアイソタイプを有することができる。

- 10     ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体は、当業者に周知の方法で作製することができる (Antibodies: A Laboratory Manual, E. Harlow and D. Lane, ed., Cold Spring Harbor Laboratory (Cold Spring Harbor, NY, 1988))。

- 15     ポリクローナル抗体は、例えば、抗原をマウス、ウサギ、ラットなどの哺乳動物に投与し、該哺乳動物から血液を採取し、採取した血液から抗体を分離、精製することにより得ることができる。免疫感作の方法は当業者に公知であり、例えば抗原を1回以上投与することにより行うことができる。また、抗原 (EGFR の一部または全部を含む) は適当な緩衝液、例えば完全フロイントアジュバントまたは水酸化アルミニウム等の通常用いられるアジュバントを含有する適当な緩衝液に溶解して用いることができるが、投与経路や条件等に応じてアジュバント 20 を使用しない場合もある。

- 最後の免疫感作から1～2ヶ月後に当該哺乳動物から血液を採取して、該血液を、例えば遠心分離、硫酸アンモニウムまたはポリエチレングリコールを用いた沈澱、各種クロマトグラフィー等の常法によって分離、精製することにより、ポリクローナル抗血清として、ポリクローナル抗体を得ることができる。 25

モノクローナル抗体を産生する方法としては、例えば、ハイブリドーマ法を挙げることができる。まず、ポリクローナル抗体の産生と同様に哺乳動物を免疫感作する。免疫後、適当な日数を経過した後に部分採血を行い、ELISA 法などの

公知方法で抗体価を測定することが好ましい。

次いで、感作の終了した免疫動物から脾臓を摘出し、B細胞を得る。続いて、B細胞を常法に従いミエローマ細胞と融合させて抗体産生ハイブリドーマを作製する。用いられるミエローマ細胞は特に限定されず、公知のものを使用できる。

- 5 細胞の融合方法は、センダイウイルス法、ポリエチレングリコール法、プロトプラスト法等、当該分野で公知の方法を任意に選択して用いることができる。得られたハイブリドーマは、常法に従い、HAT培地（ヒポキサンチン、アミノプテリン、およびチミジン含有培地）中で適当な期間培養し、ハイブリドーマの選択を行う。次いで、目的とする抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングを行った後、当該ハイブリドーマのクローニングを行う。

- スクリーニング法としては、ELISA法やラジオイムノアッセイ法などの公知の抗体検出方法を用いることができ、また、クローニング法としては、当該分野で公知の方法を用いることができ、例えば、限界希釈法およびFACS法等を用いることができる。得られたハイブリドーマは、適当な培養液中で培養するか、  
15 あるいはハイブリドーマと適合性のある生体、例えばマウス腹腔内に投与する。こうして得られる培養液中または腹水中から、塩析、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過、アフィニティークロマトグラフィー等により、所望のモノクローナル抗体を単離精製することができる。

- また、上記した抗体の断片およびV領域の一本鎖抗体も本発明において用いる  
20 ことができる。抗体の断片としては、前述したポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体の一部分の領域を意味し、具体的には  $F(ab')_2$ 、 $Fab'$ 、 $Fab$ 、 $Fv$  (variable fragment of antibody)、 $sFv$ 、 $dsFv$  (disulphide stabilized  $Fv$ ) あるいは  $dAb$  (single domain antibody) 等が挙げられる。さらに、本発明で用いる抗体は、キメラ抗体、ヒト型化抗体やヒト抗体でも良い。これらの改変抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。ヒト抗体は、例えば、免疫系  
25 をヒトのものと入れ換えた哺乳動物を用いて、通常のモノクローナル抗体と同様に作製することができる。

キメラ抗体は、ヒト以外の哺乳動物に由来する抗体の可変（V）領域と、ヒト

抗体の定常（C）領域からなる抗体である。キメラ抗体は、例えば、ヒト以外の哺乳動物に由来する抗体の V 領域をコードする DNA を、ヒト抗体の C 領域をコードする DNA と連結し、これを発現ベクターに組み込み、宿主に導入し產生させることにより得ることができる（欧州特許出願公開第 125023 号明細書、国際公開第 92/19759 号パンフレット）。

ヒト型化抗体は、ヒト以外の哺乳動物に由来する抗体の相補性決定領域（CDR）の少なくとも 1 つをヒト抗体由来の CDR へ導入した抗体であり、ヒト以外の哺乳動物に由来する抗体の相補性決定領域と、ヒト抗体由来のフレームワーク領域および C 領域とからなるものである。ヒト型化抗体の遺伝子は、例えば、一般的な遺伝子組換え手法（例えば、欧州特許出願公開第 125023 号明細書、国際公開第 92/19759 号パンフレットを参照）により製造することができる。

本発明において、抗 EGFR 抗体は、好ましくはセツキシマブである。

セツキシマブは、特開 2002-114710 号公報（JP2004-114710）、特開平 2-291295 号公報（JP2-291295）に記載の方法により入手することができる。

また、セツキシマブは、Merck 社および Bristol-Myers Squibb 社から Erbitux（登録商標）を購入することによって、入手することができる。

また、抗 EGFR 抗体は、nimotuzumab を挙げることができる。nimotuzumab は、欧州特許第 2 0 3 1 2 6 号明細書（EP203126）、米国特許第 5 8 9 1 9 9 6 号明細書（US5891996）に記載の方法により入手することができる。

また、抗 EGFR 抗体としては、panitumumab を挙げるすることができる（Clinical Colorectal Cancer. 2005; 5(1):21-3.）。panitumumab とは、CAS 339177-26-3 に登録されている抗体をいう。

さらに、抗 EGFR 抗体としては、matuzumab を挙げることができる（Curr Opin Mol Ther. 2004; 6(1):96-103.）。matuzumab とは、CAS 339186-68-4 に登録されている抗体をいう。

また、抗 EGFR 抗体としては、IMC-11F8（Am. Assoc. Cancer Research, A5353, 2005.）、MDX-447（ASCO 18: 433, 1999）などを挙げることもでき

る。これらの抗体は、公知の方法で製造でき、例えば、抗体名に続く括弧内に示した文献に記載された方法により作製することもできる。

### (3) 塩、水和物、溶媒和物

EGF 阻害活性を有する物質は、酸または塩基と薬理学的に許容される塩を形成する場合もある。本発明における EGF 阻害活性を有する物質は、これらの薬理学的に許容される塩をも包含する。酸との塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩や蟻酸、酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩（有機アミン塩）、アンモニウム塩を挙げることができる。

また、EGF 阻害活性を有する物質は、無水物であってもよく、水和物などの溶媒和物を形成していてもよい。溶媒和物は水和物または非水和物のいずれであってもよいが、水和物が好ましい。溶媒は水、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール）、ジメチルホルムアミドなどを使用することができる。

また、これら EGF 阻害活性を有する物質の溶媒和物および／または光学異性体が存在する場合には、本発明における EGF 阻害活性を有する物質は、それらの溶媒和物および／または光学異性体が含まれる。また、本発明における EGF 阻害活性を有する物質は、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受ける EGF 阻害活性を有する物質をも包含する。またさらに、本発明における EGF 阻害活性を有する物質は、生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて EGF 阻害活性を有する物質を生成する化合物をも包含する。

### 3. 医薬組成物、キット、癌の治療方法

本発明は、スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを組み合わせる点に特徴を有する医薬組成物、キット、癌の治療方法に関するものである。

本発明において、スルホンアミド化合物は、「1. スルホンアミド化合物」で記載したとおりであるが、例えば、(A) 一般式 (I) で表される化合物、好ましくは E7070 または E7820、(B) 一般式 (II) で表される化合物、好ましくは LY186641 または LY295501、(C) 一般式 (III) で表される化合物、好ましくは LY-ASAP、(D) LY573636 (式 (IV) ) および (E) CQS (式 (V) ) から選択される少なくとも一つの化合物であり、より好ましくは LY295501 および LY573636 から選択される少なくとも一つの化合物であり、さらに好ましくは LY573636 のナトリウム塩である。

他方、本発明において、スルホンアミド化合物は、好ましくは E7070 または E7820 である。

また、本発明において、EGF 阻害活性を有する物質は、「2. EGF 阻害活性を有する物質」で記載したとおりであるが、例えば、(A) EGF receptor kinase 阻害物質、好ましくはゲフィチニブ、エルロチニブ、lapatinib、canertinib、pelitinib、AEE-788 または HKI-272、および (B) 抗 EGFR 抗体、好ましくはセツキシマブ、panitumumab、matuzumab、nimotuzumab、IMC-11F8 または MDX-447 から選択される少なくとも一つの物質であり、より好ましくはゲフィチニブ、エルロチニブおよびセツキシマブから選択される少なくとも一つの物質である。

本発明において、上記スルホンアミド化合物および EGF 阻害活性を有する物質には、その薬理学的に許容される塩、またはそれらの水和物などの溶媒和物も包含される。

本発明において、スルホンアミド化合物および EGF 阻害活性を有する物質は、任意に組み合わせて用いることができる。

本発明の医薬組成物は、スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを組み合わせる点に特徴を有する医薬組成物である。本発明の医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。

本発明において、「組み合わせてなる」とは、化合物を併用して用いるための組み合わせを意味し、別々の物質を投与時に併用する形態、および混合物としての形態の両方を含む。

また、本発明の医薬組成物は、EGF 阻害活性を有する物質とともに患者に併  
5 用投与するための、スルホンアミド化合物を含む医薬組成物の態様でも提供され  
る。スルホンアミド化合物および EGF 阻害活性を有する物質は、同時または  
別々に投与され得る。「同時」とは、一つの投与スケジュールにおいて同一のタイ  
ミングで投与されることを意味し、投与の時分が完全に同一である必要はない。  
「別々」とは、一つの投与スケジュールにおいて異なるタイミングで投与される  
10 ことを意味する。

また、本発明のキットは、スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、EGF  
阻害活性を有する物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキッ  
トである。本発明のキットに含まれる製剤は、スルホンアミド化合物または  
EGF 阻害活性を有する物質を含む限り、その剤形は特に限定されない。本発明  
15 のキットは、癌治療用キットとして有用である。

本発明のキットにおいて、スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、EGF  
阻害活性を有する物質を含んでなる製剤とは、混合されていてもよいし、あるい  
は、別個に収納されて一体に包装されていてもよく、また、同時に投与されても  
よいし、いずれか一方を先に投与してもよい。

20 本発明の医薬組成物および／またはキットならびに癌の治療方法は、さらに一  
または複数の他の抗癌剤を組み合わせてもよい。他の抗癌剤は、抗癌作用を有す  
る製剤であれば、特に限定されない。他の抗癌剤としては、例えば、塩酸イリノ  
テカン（CPT-11）、オキサリプラチン（oxaliplatin）、5-フルオロウラシル  
（5-FU）、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、塩酸ゲムシタビン  
25 （ジェムザール（登録商標））、ホリナートカルシウム（ロイコボリン）、ベバ  
シズマブ（アバスチン（登録商標））などが挙げられる。また、前記他の抗癌剤  
としては、癌治療剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合には、塩酸イリノテ  
カン、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、ホリナートカルシウム、ベバシ



ズマブが特に好ましく、膀胱癌である場合には、塩酸ゲムシタビン、ベバシズマブが特に好ましく、腎癌である場合には、ベバシズマブが特に好ましく、肺癌である場合には、ドセタキセルが特に好ましい。

さらに、本発明において、化合物の特に好ましい組み合わせとしては、癌治療

- 5 剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合には、例えば、表 1 に示した組み合わせであり、膀胱癌である場合には、例えば、表 2 に示した組み合わせであり、腎癌である場合には、例えば、表 3 に示した組み合わせであり、肺癌である場合には、例えば、表 4 に示した組み合わせである。

10 表 1

組み合わせ化合物						
1	E7070	ゲフィチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	
2	E7820	ゲフィチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	
3	E7070	エルロチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	
4	E7820	エルロチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	
5	E7070	セツキシマブ	5-FU	LV	oxaliplatin	
6	E7820	セツキシマブ	5-FU	LV	oxaliplatin	
7	E7070	ゲフィチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	ベバシズマブ
8	E7820	ゲフィチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	ベバシズマブ
9	E7070	エルロチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	ベバシズマブ
10	E7820	エルロチニブ	5-FU	LV	oxaliplatin	ベバシズマブ
11	E7070	セツキシマブ	5-FU	LV	oxaliplatin	ベバシズマブ
12	E7820	セツキシマブ	5-FU	LV	oxaliplatin	ベバシズマブ
13	E7070	ゲフィチニブ	5-FU	LV	CPT-11	
14	E7820	ゲフィチニブ	5-FU	LV	CPT-11	
15	E7070	エルロチニブ	5-FU	LV	CPT-11	
16	E7820	エルロチニブ	5-FU	LV	CPT-11	
17	E7070	セツキシマブ	5-FU	LV	CPT-11	
18	E7820	セツキシマブ	5-FU	LV	CPT-11	
19	E7070	ゲフィチニブ	5-FU	LV	CPT-11	ベバシズマブ
20	E7820	ゲフィチニブ	5-FU	LV	CPT-11	ベバシズマブ
21	E7070	エルロチニブ	5-FU	LV	CPT-11	ベバシズマブ
22	E7820	エルロチニブ	5-FU	LV	CPT-11	ベバシズマブ
23	E7070	セツキシマブ	5-FU	LV	CPT-11	ベバシズマブ
24	E7820	セツキシマブ	5-FU	LV	CPT-11	ベバシズマブ
25	E7070	ゲフィチニブ	ベバシズマブ			
26	E7820	ゲフィチニブ	ベバシズマブ			
27	E7070	エルロチニブ	ベバシズマブ			
28	E7820	エルロチニブ	ベバシズマブ			
29	E7070	セツキシマブ	ベバシズマブ			
30	E7820	セツキシマブ	ベバシズマブ			

表 1 は、本発明において、癌治療剤の対象となる癌種が、大腸癌である場合における好ましい組み合わせを示す。表中、LV は、ホリナートカルシウムを示す。

表 2

	組み合わせ化合物		
1	E7070	ゲフィチニブ	Gemcitabine
2	E7820	ゲフィチニブ	Gemcitabine
3	E7070	エルロチニブ	Gemcitabine
4	E7820	エルロチニブ	Gemcitabine
5	E7070	セツキシマブ	Gemcitabine
6	E7820	セツキシマブ	Gemcitabine
7	E7070	ゲフィチニブ	Gemcitabine ベバシズマブ
8	E7820	ゲフィチニブ	Gemcitabine ベバシズマブ
9	E7070	エルロチニブ	Gemcitabine ベバシズマブ
10	E7820	エルロチニブ	Gemcitabine ベバシズマブ
11	E7070	セツキシマブ	Gemcitabine ベバシズマブ
12	E7820	セツキシマブ	Gemcitabine ベバシズマブ

表 2 は、本発明において、癌治療剤の対象となる癌種が、膵癌である場合における好ましい組み合わせを示す。表中、Gemcitabine は、塩酸ゲムシタビンを示す。

表 3

	組み合わせ化合物		
1	E7070	ゲフィチニブ	ベバシズマブ
2	E7820	ゲフィチニブ	ベバシズマブ
3	E7070	エルロチニブ	ベバシズマブ
4	E7820	エルロチニブ	ベバシズマブ
5	E7070	セツキシマブ	ベバシズマブ
6	E7820	セツキシマブ	ベバシズマブ

表 3 は、本発明において、癌治療剤の対象となる癌種が、腎癌である場合における好ましい組み合わせを示す。

表 4

	組み合わせ化合物		
1	E7070	ゲフィチニブ	ドセタキセル
2	E7820	ゲフィチニブ	ドセタキセル
3	E7070	エルロチニブ	ドセタキセル
4	E7820	エルロチニブ	ドセタキセル
5	E7070	セツキシマブ	ドセタキセル
6	E7820	セツキシマブ	ドセタキセル

表 4 は、本発明において、癌治療剤の対象となる癌種が、肺癌である場合における好ましい組み合わせを示す。

本発明の医薬組成物および／またはキットは、癌治療剤として使用することができる。

本発明において、治療は、疾患の症状を軽減すること、疾患の症状の進行を抑制すること、疾患の症状を除去すること、疾患の予後を改善すること、疾患の再

5 発を予防することも包含する。

本発明において、癌治療剤とは、抗腫瘍剤、癌予後改善剤、癌再発予防剤、癌転移抑制剤などを含むものをいう。

癌治療の効果は、レントゲン写真、CT 等の所見や生検の病理組織診断により、あるいは腫瘍マーカーの値により確認することができる。

10 本発明の医薬組成物および／またはキットは、哺乳動物（例、ヒト、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ、サルなど）に対して、投与することができる。

癌治療剤の対象となる癌種は、特に限定されず、例えば、脳腫瘍、頸癌、食道癌、舌癌、肺癌、乳癌、膵癌、胃癌、小腸や十二指腸の癌、大腸癌（結腸癌、直腸癌）、膀胱癌、腎癌、肝癌、前立腺癌、子宮癌、卵巣癌、甲状腺癌、胆嚢癌、咽頭癌、肉腫（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫など）、白血病（例えば、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）及び急性リンパ性白血病（ALL）、リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）など）およびメラノーマからなる群から選択される少なくとも一つなどがあげられる。また、癌治療剤の対象となる癌種は、好ましくは大腸癌、膵癌、腎癌および肺癌から選択される少なくとも一つであり、より好ましくは肺癌であり、特に好ましくは非小細胞肺癌である。

20 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合には、経口もしくは非経口的に投与することができる。

25 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、スルホンアミド化合物の投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性差、投与方法、投与時期、投与間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、通常成人（体重 60 Kg）1 日あたり 10～6000

mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg でありこれを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

5 本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、EGF 阻害活性を有する物質の投与量は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000 mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

10 また、本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、EGFR kinase 阻害物質の投与量は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 10～6000 mg、好ましくは 50～4000 mg、さらに好ましくは 50～2000 mg であり、これを通常 1 日 1～3 回に分けて投与することができる。

本発明の医薬組成物および／またはキットを使用する場合、抗 EGFR 抗体の投与量は、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり 1～6000 mg、好ましくは 10～2000 mg、さらに好ましくは 10～1000 mg であり、これを通常 1 日から 1 週間に 1～3 回に分けて投与することができる。

15 使用するスルホンアミド化合物の量は、特に限定されず、EGF 阻害活性を有する物質、好ましくは EGFR kinase 阻害物質または抗 EGFR 抗体との個々の組み合わせによって異なるが、例えば、EGF 阻害活性を有する物質、好ましくは EGFR kinase 阻害物質または抗 EGFR 抗体の約 0.01～100 倍（重量比）である。さらに好ましくは約 0.1～10 倍（重量比）である。

20 本発明の医薬組成物は、種々の剤形、例えば経口用固形製剤、または注射剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤などの非経口用製剤などにすることができる。

また、本発明のキットに含まれるスルホンアミド化合物と、EGF 阻害活性を有する物質とは、それぞれ種々の剤形、例えば経口用固形製剤、または注射剤、坐剤、軟膏剤、パップ剤などの非経口用製剤などにすることができる。

25 経口用固形製剤を調製する場合には、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とすることができる。また、シロップ剤等の経口用非固形製剤も適宜調製することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、例えば、ココア末、ハッカ脳、芳香酸、ハッカ油、龍脳、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

- 10 注射剤を調製する場合には、必要により主薬に pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤、点滴静注剤とすることができる。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもできる。

- 15 懸濁化剤としては、例えば、メチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることもできる。

- 20 溶解補助剤としては、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げることもできる。

また安定化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げることもできる。

- 25 本発明の医薬組成物および／またはキットは、上記のスルホンアミド化合物および EGF 阻害活性を有する物質の他に、包装容器、取扱説明書、添付文書等を含んでいてもよい。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、化合物を併用して用いるための組み合わせを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併

用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

また、本発明のキットは、(a) スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを併用して用いることを記載した、包装容器、取扱説明書、および添付文書からなる群から選択される少なくとも一つと、(b) スルホンアミド化合物を含む医薬組成物とを含有する態様であってもよい。当該キットは、癌治療用キットとして有用である。前記スルホンアミド化合物を含有する医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。包装容器、取扱説明書、添付文書等には、スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを併用して用いることを記載することができ、また、別々の物質を投与時に併用する形態または混合物としての形態について、用法、用量などを記載することができる。用法、用量は、上記を参照して記載することができる。

さらに、本発明には、EGF 阻害活性を有する物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド化合物の使用も含まれる。本発明の使用において、上記医薬組成物は、癌治療用医薬組成物として有用である。

また、本発明は、スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを、同時または別々に患者に投与する癌の治療方法をも含むものである。本発明の癌の治療方法において、スルホンアミド化合物および EGF 阻害活性を有する物質の投与経路および投与方法は特に限定されないが、上記本発明の医薬組成物の記載を参照することができる。

以下に、具体的な例をもって本発明を示すが、本発明はこれに限られるものではない。

25 実施例 1 In vitro におけるヒト非小細胞肺癌細胞株 (PC9) の増殖に対する E7820 とゲフィチニブとの併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 PC9 (免疫生物研究所より入手) を RPMI1640 (10% FBS 含) に懸濁し、 $1 \times 10^4$  cells/ml に調製して、 $100 \mu$  l の本溶液を

96 well plate の各 well に加え、37℃下、5 %炭酸ガスインキュベーター内に  
て培養した。培養開始 6 時間後、培地を除去した。次に、E7820 を含む溶液、  
ゲフィチニブ (Iressa (登録商標) をアストラゼネカ社より購入) を含む溶液並  
びに E7820 およびゲフィチニブの両化合物を含む溶液をそれぞれ培養液  
5 (RPMI1640 (10% FBS 含)) にて希釈した。そして、当該希釈液を前記細胞  
に加えて培養を続けた。

3 日後、Cell counting kit-8 液 (Cell Counting Kit-8、和光純薬) 10  $\mu$ l を  
添加し、37℃下で 6 時間培養後、プレートリーダー (コロナ電気株式会社) に  
よって 450 nm の吸光度を測定した。

10 併用効果は、Isobologram method (図 1、Steel GG et al: Int J Radiat  
Oncol Biol Phys 5: 85-91, 1979.、Kano Y, et al: Int J Cancer 50: 604-610,  
1992.) に従い評価した。この方法によれば、3 種類の曲線 (mode I、mode IIa、  
mode IIb) は、各々の化合物における濃度に対する細胞数の増殖曲線から算出  
された、細胞増殖を 50%抑制するための併用理論濃度を示す。したがって、化  
15 合物を併用したウェルにおける 50%抑制濃度 (IC50) のプロットが、これら 3  
本の線で囲まれた領域 (相加領域) (図 1 「Pb」) に位置した場合、相加効果  
であると判断できる。また、化合物を併用したウェルにおける 50%抑制濃度  
(IC50) のプロットが、モード曲線の最内側に位置する領域 (図 1 「Pa」) に  
位置した場合、相乗効果であると判断できる。さらに、化合物を併用したウェル  
20 における 50%抑制濃度 (IC50) のプロットが、モード曲線の外側に位置する領  
域 (図 1 「Pc」) に位置した場合、拮抗作用であると判断できる。また、化  
合物を併用したウェルにおける 50%抑制濃度 (IC50) のプロットが、各化合物の  
IC50 以上の濃度であった場合、プロテクションと判定できる (図 1 「Pd」)。

その結果、E7820 は、ゲフィチニブと併用することにより、相乗効果が認め  
25 られた (図 2 「Combi.」)。

実施例 2 In vitro におけるヒト非小細胞肺癌細胞株 (PC9) の増殖に対す  
る E7070 とゲフィチニブとの併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 PC9 を RPMI1640 (10% FBS 含) に懸濁し、 $1 \times 10^4$  cells/ml に調製して、 $100 \mu\text{l}$  の本溶液を 96 well plate の各 well に加え、 $37^\circ\text{C}$  下、5 %炭酸ガスインキュベーター内にて培養した。培養開始 24 時間後、培地を除去した。また、E7070 を含む溶液、ゲフィチニブ（アストラゼネカ社より購入）を含む溶液並びに E7070 およびゲフィチニブの両化合物を含む溶液をそれぞれ培養液（RPMI1640 (10% FBS 含)）にて希釈した。そして、当該希釈液を前記細胞に加えて培養を続けた。

3 日後、細胞を PBS  $100 \mu\text{l}/\text{well}$  にて洗浄した後、10% トリクロロ酢酸にて、細胞を固定した。その後、SRB 法により細胞を染色し、プレートリーダーによって  $550 \text{ nm}$  の吸光度を測定した。

併用効果は、Isobologram method に従い評価した。

その結果、E7070 は、ゲフィチニブと併用することにより、相乗効果が認められた（図 3 「Combi.」）。

実施例 3 In vitro におけるヒト非小細胞肺癌細胞株 (PC9) の増殖に対する E7070 とエルロチニブとの併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 PC9 を RPMI1640 (10% FBS 含) に懸濁し、 $1 \times 10^4$  cells/ml に調製して、 $100 \mu\text{l}$  の本溶液を 96 well plate の各 well に加え、 $37^\circ\text{C}$  下、5 %炭酸ガスインキュベーター内にて培養した。培養開始 24 時間後、培地を除去した。また、E7070 を含む溶液、エルロチニブ（Tarceva（登録商標）をジェネンテック社より購入）を含む溶液並びに E7070 およびエルロチニブの両化合物を含む溶液をそれぞれ培養液（RPMI1640 (10% FBS 含)）にて希釈した。そして、当該希釈液を前記細胞に加えて培養を続けた。

3 日後、細胞を PBS  $100 \mu\text{l}/\text{well}$  にて洗浄した後、10% トリクロロ酢酸にて、細胞を固定した。その後、SRB 法により細胞を染色し、プレートリーダーによって  $550 \text{ nm}$  の吸光度を測定した。

併用効果は、Isobologram method に従い評価した。

その結果、E7070 は、エルロチニブと併用することにより、相乗効果が認め



られた (図 4 「Combi.」) ) )。

実施例 4 ヒト非小細胞肺癌細胞株 (PC9) 皮下移植モデル (in vivo) における E7820 と Gefitinib との併用

- 5 ヒト非小細胞肺癌細胞株 PC9 (免疫生物研究所より入手) を 37℃ 下、5% 炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640 (10% FBS 含) で約 80 % コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。リン酸緩衝液で、 $5 \times 10^7$  cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後 8 日目より、E7820 を 50 mg/kg、1 日 2 回、2 週間、Gefitinib を 75 mg/kg、1 日 1 回、2 週間のスケジュールで、単剤あるいは併用で経口投与した。腫瘍長径・短径をデジマチック
- 10 キャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

腫瘍体積 TV = 腫瘍長径 (mm)  $\times$  腫瘍短径<sup>2</sup> (mm<sup>2</sup>)  $\div$  2

比腫瘍体積 RTV = 測定日の腫瘍体積  $\div$  投与開始日の腫瘍体積

- 15 併用群において、two-way ANOVA で統計的に有意な相互作用が認められた場合、E7820 と Gefitinib との間に相乗効果を有すると判定した。

- その結果、E7820 は、Gefitinib と併用することにより、相乗効果が認められ、E7820 または Gefitinib 単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した (表 5 および図 5)。また、E7820 は、Gefitinib と併用することにより、Gefitinib 単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認め
- 20 られた (表 5 および図 5)。

表 5

化合物投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール（無処置）	4.12±0.68	
E7820 50 mg/kg	2.57±0.41	
ゲフィチニブ 75 mg/kg	0.36±0.12	
E7820 50 mg/kg +ゲフィチニブ 75 mg/kg	0.12±0.03	p < 0.01 相乗効果

表 5 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（PC9）皮下移植モデルにおける、E7820、ゲフィチニブおよび E7820 とゲフィチニブとの併用による抗腫瘍効果を示す。

5 投与開始日を Day1 とした。

以上の結果から、E7820 とゲフィチニブとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法が提供され、本発明の医薬組成物、キットおよび方法は癌の治療に用いることが可能となった。

10 実施例 5 ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデル（in vivo）における E7820 とゲフィチニブとの併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 A549（大日本製薬より購入）を 37℃下、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640（10% FBS 含）で約 80 %コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。50%  
 15 マトリゲル含有リン酸緩衝液で、 $5 \times 10^7$  cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後 10 日目より、E7820 を 50 mg/kg、1 日 2 回、3 週間、ゲフィチニブを 75 mg/kg、1 日 1 回、3 週間のスケジュールで、単剤あるいは併用で経口投与した。腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ（Mitsutoyo）で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。  
 20

$$\text{腫瘍体積 TV} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 RTV} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

併用群において、two-way ANOVA で統計的に有意な相互作用が認められた場合、E7820 と Gefitinib との間に相乗効果を有すると判定した。

その結果、E7820 は、Gefitinib と併用することにより、相乗効果が認められ、E7820 または Gefitinib 単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した（表 6 および図 6）。また、E7820 は、Gefitinib と併用することにより、Gefitinib 単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた（表 6 および図 6）。

表 6

化合物投与	Day22 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール（無処置）	4.95±0.86	
E7820 50 mg/kg	3.69±0.68	
Gefitinib 75 mg/kg	2.26±0.59	
E7820 50 mg/kg + Gefitinib 75 mg/kg	1.05±0.21	p < 0.01 相乗効果

10 表 6 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデルにおける、E7820、Gefitinib および E7820 と Gefitinib との併用による抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

以上の結果から、E7820 と Gefitinib とを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法が提供され、  
15 本発明の医薬組成物、キットおよび方法は癌の治療に用いることが可能となった。

実施例 6 ヒト非小細胞肺癌細胞株（A549）皮下移植モデル（in vivo）における E7820 と Erlotinib との併用

ヒト非小細胞肺癌細胞株 A549（大日本製薬より購入）を 37℃下、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640（10% FBS 含）で約 80 %コンフル  
20 レントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。50%マトリゲル含有リン酸緩衝液で、 $5 \times 10^7$  cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞

懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植後 17 日目より、E7820 を 50 mg/kg、1 日 2 回、2 週間、エルロチニブを 100 mg/kg、1 日 1 回、2 週間のスケジュールで、単剤あるいは併用で経口投与した。腫瘍長径・短径を

5 積を算出した。

腫瘍体積 TV = 腫瘍長径 (mm) × 腫瘍短径<sup>2</sup> (mm<sup>2</sup>) / 2

比腫瘍体積 RTV = 測定日の腫瘍体積 / 投与開始日の腫瘍体積

併用群において、two-way ANOVA で統計的有意な相互作用が認められた場合、E7820 とエルロチニブとの間に相乗効果を有すると判定した。

10 その結果、E7820 は、エルロチニブと併用することにより、相乗効果が認められ、E7820 またはエルロチニブ単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した (表 7 および図 7)。また、E7820 は、エルロチニブと併用することにより、エルロチニブ単独では示すことができないような優れた抗腫瘍効果が認められた (表 7 および図 7)。

15 表 7

化合物投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差	Two-way ANOVA
コントロール (無処置)	3.48±0.61	
E7820 50 mg/kg	2.62±0.07	
エルロチニブ 100 mg/kg	1.94±0.19	
E7820 50 mg/kg + エルロチニブ 100 mg/kg	0.91±0.09	p < 0.01 相乗効果

表 7 は、ヒト非小細胞肺癌細胞株 (A549) 皮下移植モデルにおける、E7820、エルロチニブおよび E7820 とエルロチニブとの併用による抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

20 以上の結果から、E7820 とエルロチニブとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法が提供され、本発明の医薬組成物、キットおよび方法は癌の治療に用いることが可能となった。

## 実施例 7 DNA マイクロアレイ解析

## (1) 細胞培養、化合物処理、および RNA の抽出

化合物により誘導される遺伝子発現変化を DNA マイクロアレイ解析によって  
5 調べる目的で、ヒト大腸癌由来細胞株 HCT116 (American Type Culture  
Collection, Manassas, VA, U.S.A.) およびヒト白血病由来細胞株 MOLT-4  
(American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) を、10 %の胎  
児牛血清、100 units/ml のペニシリン、100  $\mu$ g/ml のストレプトマイシンを添  
加した RPMI-1640 培地中で培養した。以下、培養および化合物処理は 5%CO<sub>2</sub>、  
10 37°Cに調整されたインキュベーター内で行った。10 cm 径の細胞培養ディッシ  
ュに 2.0×10<sup>6</sup>細胞/ディッシュの割合で HCT116 細胞および MOLT-4 細胞を蒔  
き、24 時間培養後に以下の化合物処理を行った。

HCT116 細胞に関しては、E7820 (0.8  $\mu$  M)、E7070 (0.8  $\mu$  M)、LY295501  
(30  $\mu$  M)、CQS (8  $\mu$  M)、adriamycin (0.2  $\mu$  M)、daunomycin (0.2  $\mu$  M)、  
15 ICRF154 (80  $\mu$  M)、ICRF159 (80  $\mu$  M)、kenpaullone (10  $\mu$  M)、  
alsterpullone (10  $\mu$  M)、trichostatin A (0.1  $\mu$  M)、rapamycin (80  $\mu$  M)の 12  
化合物を評価した。一方、MOLT-4 細胞に関しては、E7070 (0.8  $\mu$  M)を評価し  
た。ここで、adriamycin および daunomycin は、DNA にインターカレーションする型の DNA topoisomerase II 阻害剤、ICRF154 および ICRF159 は、  
20 catalytic type の DNA topoisomerase II 阻害剤、kenpaullone および  
alsterpullone は、cyclin-dependent kinases (CDKs)阻害剤、trichostatin A  
は、histone deacetylase 阻害剤、rapamycin は、mTOR/FRAP 阻害剤として、  
それぞれ公知の化合物である。化合物処理濃度は、各々の化合物の HCT116 細  
胞に対する 50%増殖阻害濃度 (WST-8 を用いた 3 日間の細胞増殖抑制活性に基  
25 づく) を基準にその 3～5 倍の濃度として設定し、上記化合物名に続く括弧内に  
示した設定濃度で 24 時間処理後に細胞を回収した。また、化合物を加えずに  
24 時間培養した細胞も同様に回収した。

回収した細胞からの全 RNA の抽出は、TRIZOL 試薬 (インビトロジェン社

製)を用いて添付の操作法に従って行った。

(2) DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析

得られた RNA を 100  $\mu$ l の diethylpyrocarbonate (DEPC) 処理をした滅菌水に溶解し、さらに RNeasy カラム (QIAGEN) を用いて精製し、

5 SuperScript Choice System (インビトロジェン社製) および T7-d(T)<sub>24</sub> プライマーを用いて 2 本鎖の cDNA を合成した。

まず 10  $\mu$ g の RNA に 5  $\mu$ M の T7-d(T)<sub>24</sub> プライマー、1x First strand buffer、10 mM DTT、500  $\mu$ M の dNTP mix、および 20 units/ $\mu$ l の SuperScript II Reverse Transcriptase を加え、42°C にて 1 時間反応させ、1  
10 本鎖 DNA を合成した。続いて、1x Second strand buffer、200  $\mu$ M の dNTP mix、67 U/ml DNA ligase、270 U/ml DNA polymerase I、および 13 U/ml RNase H を添加して、16°C にて 2 時間反応させ 2 本鎖 cDNA を合成した。さらに、67 U/ml T4 DNA polymerase I を添加して、16°C にて 5 分間反応させた後、10  $\mu$ l の 0.5 M EDTA を加え反応を停止した。

15 得られた cDNA をフェノール/クロロホルムにて精製し、RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics) を用い、添付の操作法に従って、ビオチン化 UTP ならびに CTP によるラベル化反応を行った。反応生成物を RNeasy カラムにて精製後、200 mM トリス酢酸 pH8.1、150 mM 酢酸マグネシウム、50 mM 酢酸カリウム中で 94°C にて 35 分間加熱して cRNA を断片化した。

20 断片化した cRNA を、100 mM MES、1 M sodium salt、20 mM EDTA、0.01% Tween 20 中、45°C にて 16 時間、GeneChip (Affymetrix) Human Focus array にハイブリダイズさせた。ハイブリダイズ後、GeneChip は Affymetrix fluidics station に添付のプロトコール Midi euk2 に従い洗浄および染色した。染色にはストレプトアビジン-フィコエリトリンとビオチン化抗ス  
25 トレプトアビジンヤギ抗体を用いた。染色後の GeneChip を HP アルゴンイオンレーザー共焦点顕微鏡 (Hewlett Packard) を用いてスキャンし、蛍光強度を測定した。測定は、488 nm の波長で excitation を行い、570 nm の波長の emission で行った。

定量的データ解析は全て GeneChip software (Affymetrix) ならびに Gene Spring (Silicongenetics) を用いて行った。GeneChip software を用いて化合物による遺伝子発現変化を評価する際には、化合物処理群と未処理群の2つの条件間で RNA の定量値が2倍以上解離している場合につき、その遺伝子の発現が有意に「増加」あるいは「減少」したと判断した。Gene Spring を用いて、各化合物が誘導する遺伝子発現変化の類似性を評価する際には、Human Focus Array に載っている全遺伝子の発現変化をもとに階層的クラスタリング解析を行った。

HCT116 細胞の階層的クラスタリング解析の結果を図8に示した。

解析の結果、同一の作用機序を有する adriamycin および daunomycin、ICRF154 および ICRF159、Kenpaullone および alsterpullone は、それぞれ類似の遺伝子変化を引き起こした(図8)。よって、同一の作用機序を有する化合物が、互いに類似の遺伝子変化を引き起こすことが確認された。

E7070、E7820、LY295501 および CQS は、類似の遺伝子変化を引き起こした(図8)。よって、本解析により、E7070、E7820、LY295501 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

#### 実施例8 DNA マイクロアレイ解析

HCT116 細胞を、10 %の胎児牛血清、100 units/ml のペニシリン、100  $\mu$ g/ml のストレプトマイシンを添加した RPMI-1640 培地中で培養した。以下、培養および化合物処理は、5%CO<sub>2</sub>、37℃に調整されたインキュベーター内で行った。10 cm 径の細胞培養ディッシュに 2.0×10<sup>6</sup> 細胞/ディッシュの割合で HCT116 細胞を蒔き、24 時間培養後に以下の化合物処理を行った。

本実施例では HCT116 細胞を用いて、E7820 (0.16  $\mu$  M)、E7070 (0.26  $\mu$  M)、LY186641 (59  $\mu$  M)、LY295501 (24  $\mu$  M)、LY-573636 (9.6  $\mu$  M)、CQS (4.0  $\mu$  M)、MST16 (100  $\mu$  M)、etoposide (3.6  $\mu$  M)、ethoxzolamide (410  $\mu$  M)、capsaicin (280  $\mu$  M)、trichostatin A (0.16  $\mu$  M)、kenpaullone (7.1  $\mu$  M) の 12

化合物で処理したときの遺伝子発現変化を調べた。

ここで、MST16 は、catalytic type の DNA topoisomerase II 阻害剤、etoposide は cleavable complex の形成を誘導する DNA topoisomerase II 阻害剤、ethoxzolamide は carbonic anhydrase 阻害剤、capsaicin は tumor-specific plasma membrane NADH oxidase 阻害剤、trichostatin A は histone deacetylase 阻害剤、kenpaullone は cyclin-dependent kinases (CDKs)阻害剤として、それぞれ公知の化合物である。

化合物処理濃度は、各々の化合物の HCT116 細胞に対する 50%増殖阻害濃度 (MTT を用いた 3 日間の細胞増殖抑制活性に基づく) を基準に、その 2 倍の濃度として設定した。上記化合物名に続く括弧内に示した設定濃度で 24 時間処理後に細胞を回収した。また、化合物を加えずに 24 時間培養した細胞も同様に回収した。

回収した細胞からの全 RNA の抽出は、TRIZOL 試薬 (インビトロジェン社製) を用いて添付の操作法に従って行った。

DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析は、実施例 7 中の「(2) DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析」と同様に行った。

また、本実施例は、各サンプルについて duplicate で行った (実験の便宜上、それぞれのサンプルは区別できるように control-1、control-2、E7070-1、E7070-2 の要領で枝番号を付した)。そして、GeneChip (Affymetrix) system (Human Focus array)を用いて各化合物の誘導する遺伝子発現変化を解析した。

本実施例で得られた 26 個 (control+12 化合物の 13 サンプル×2) の「.cel」ファイルに対し RMA 法 (robust multi-array average 法(Biostatistics(2003), 4, 249-264)) を適用し、プローブレベルでの正規分布化を行った後、遺伝子レベルでのシグナル強度のログ値を算出した。続いて、各遺伝子の化合物処理群におけるシグナル強度のログ値から化合物未処理群 (control-1) におけるシグナル強度のログ値を引き、control-1 に対する化合物処理群のシグナル比のログ値を得た。そして、コサイン相関係数を計算し、実験間の相関係数とした(図 9)。



この相関係数をもとに、UPGMA 法 (Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean 法) により階層的クラスターリング解析した(図 10)。

control-2 についても、同様の計算を行った(図 11 および図 12)。使用したソフトウェアは R 2.0.1(<http://www.r-project.org/>)、affy package

5 1.5.8(<http://www.bioconductor.org>)である。

図 9 ~ 12 において、「LY1」は LY186641 を、「LY2」は LY295501 を、「LY5」は LY573636 を、「CAI」は ethoxzolamide を、「Cap」は capsaicin を、「MST」は MST16 を、「Etop」は etoposide を、「TSA」は trichostatin A を、「Kenp」は kenpaullone を示す。図 10 および図 12 において、「de hclust (\*, "average")」は、統計解析を行う時のコマンドであり、dupuplicate の実験データの平均値を用いて R によるクラスターリング分析を行ったことを示す。

解析の結果、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636 および CQS は、HCT116 細胞に対して引き起こす遺伝子変化は非常に高い類似性を示し、他のどの化合物 (MST16、etoposide、ethoxzolamide、capsaicin、trichostatin A、kenpaullone) のプロファイルとも異なることが明らかとなった (図 9 ~ 図 12)。よって、本解析により、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY573636 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

#### 実施例 9 癌細胞株パネル実験

36 株のヒト癌細胞パネルを用いて、E7820、E7070、CQS、LY186641、LY295501 の細胞増殖抑制活性の相関を調べた。用いた癌細胞株は、DLD-1、HCT15, HCT116, HT29, SW480, SW620, WiDr (以上、ヒト大腸癌細胞株)、A427, A549, LX-1, NCI-H460, NCI-H522, PC-9, PC-10 (以上、ヒト肺癌細胞株)、GT3TKB, HGC27, MKN1, MKN7, MKN28, MKN74 (以上、ヒト胃癌細胞株)、AsPC-1, KP-1, KP-4, MiaPaCaII, PANC-1, SUIT-2 (以上、ヒト膵

臓癌細胞株)、BSY-1, HBC5, MCF-7, MDA-MB-231, MDA-MB-435, MDA-MB-468 (以上、ヒト乳癌細胞株)、CCRF-CEM, HL60, K562, MOLT-4 (以上、ヒト白血病細胞株) の 36 種類であり、全ての細胞は 10% の胎児牛血清、100 units/ml のペニシリン、100  $\mu$ g/ml のストレプトマイシンを添加した RPMI-1640 培地を用いて 5% CO<sub>2</sub> 条件下 37 °C にて培養した (表 8)。

表 8

### 36 human cancer cell lines tested in 3-day MTT assays

<b>Colon</b>	<b>Stomach</b>	<b>Breast</b>
DLD-1 (1250/well, 16.8 h)	GT3TKB (2000/well, 21.1 h)	BSY-1 (2000/well, 46.1 h)
HCT15 (1500/well, 14.5 h)	HGC27 (1500/well, 14.6 h)	HBC5 (2000/well, 31.8 h)
HCT116 (1250/well, 13.4 h)	MKN1 (4000/well, 35.9 h)	MCF-7 (3000/well, 29.5 h)
HT29 (2500/well, 19.8 h)	MKN7 (3000/well, 37.4 h)	MDA-MB231 (2000/well, 21.6 h)
SW480 (3000/well, 19.5 h)	MKN28 (2000/well, 22.7 h)	MDA-MB-435 (3000/well, 24.4 h)
SW620 (2500/well, 17.3 h)	MKN74 (4000/well, 24.8 h)	MDA-MB-468 (3000/well, 34.2 h)
WiDr (2000/well, 18.9 h)		
<b>Lung</b>	<b>Pancreas</b>	<b>Leukemia</b>
A427 (2500/well, 32.4 h)	AsPC-1 (2500/well, 28.4 h)	CCRF-CEM (1500/well, 27.2 h)
A549 (1250/well, 18.9 h)	KP-1 (2000/well, 24.8 h)	HL60 (1500/well, 29.5 h)
LX-1 (2000/well, 17.2 h)	KP-4 (2000/well, 16.7 h)	K562 (1500/well, 20.6 h)
NCI-H460 (1000/well, 13.6 h)	MiaPaCaII (2500/well, 19.1 h)	MOLT-4 (1500/well, 22.3 h)
NCI-H522 (4000/well, 80.4 h)	PANC-1 (2500/well, 27.9 h)	
PC-9 (2000/well, 23.7 h)	SUIT-2 (2000/well, 15.6 h)	
PC-10 (2000/well, 24.0 h)		

Cell line (initial cell number, doubling time)

表 8 は、ヒト癌細胞株パネルにおけるヒト癌細胞株の種類、蒔きこみ細胞数および倍化時間を示す。

表 8 に記載の細胞数で 96 ウェルマイクロプレート (平底) に蒔き (50  $\mu$ l/well)、24 時間後に 3 倍希釈系列の化合物を添加した (50  $\mu$ l/well)。さらに 72 時間後に WST-8 (10  $\mu$ l/well) を添加し、450 nm の吸光度を測定した。最小二乗法により全 36 株の癌細胞に対する 50 % 増殖抑制阻害濃度を求め、そのパターンを各化合物間で比較した。相関の指標としては、Pearson's correlation coefficients を用いた (Paull, K. D. et al. Display and analysis

of patterns of differential activity of drugs against human tumor cell lines: development of mean graph and COMPARE algorithm. J. Natl. Cancer Inst. 1989, 81, 1088-1092; Monks, A. et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. J. Natl. Cancer Inst. 1991, 83, 757-766.) 。

その結果、E7070、E7820、LY186641、LY295501 および CQS は、各癌細胞株に対する増殖抑制活性において、高い相関係数を示した（表 9）。よって、本解析により、E7070、E7820、LY186641、LY295501 および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

表 9

	E7070	E7820	CQS	LY186641	LY295501
E7070	1.00	0.98	0.97	0.93	0.80
E7820	0.98	1.00	0.96	0.95	0.82
CQS	0.97	0.96	1.00	0.92	0.82
LY186641	0.93	0.95	0.92	1.00	0.81
LY295501	0.80	0.82	0.82	0.81	1.00

表 9 は、ヒト癌細胞株パネルにおける化合物間（E7070、E7820、CQS、LY186641 および LY295501）の相関係数を示す。

#### 実施例 10 E7070 耐性株における交差耐性

E7070 耐性株を用いて、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP および CQS の細胞増殖抑制活性を評価した。HCT116-C9 は、ヒト大腸癌由来 HCT116 (American Type Culture Collection, Manassas, VA, U.S.A.) から分離した亜株であり、この HCT116-C9 を E7070 存在下で培養し、E7070 濃度を漸次的に上昇させることにより得た E7070 耐性亜株が HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 である (Molecular Cancer Therapeutics, 2002, 1, 275-286) 。

HCT116-C9、HCT116-C9-C1、HCT116-C9-C4 の 3 細胞株を各々 3000 cells/well で 96 ウェルマイクロプレート（平底）に蒔き（50  $\mu$ l/well）、24 時間後に 3 倍希釈系列の化合物を添加した（50  $\mu$ l/well）。さらに、72 時間後に

MTT 法 (Mossmann T., J. Immunol. Methods, 1983, 65, 55-63) により細胞増殖抑制活性を評価した。最小二乗法により各癌細胞に対する 50 %増殖抑制阻害濃度を求めた。

その結果、E7070 の細胞増殖抑制活性は、HCT116-C9 (C9) に対して IC<sub>50</sub> は 0.127  $\mu$  M であった。これに対し、HCT116-C9-C1 (C9C1) および HCT116-C9-C4 (C9C4) に対する活性はそれぞれ IC<sub>50</sub> = 31.9  $\mu$  M および 26.9  $\mu$  M であり、E7070 の C9C1 および C9C4 に対する細胞増殖抑制活性が顕著に低下することが確認された (図 1 3)。また、E7820、CQS、LY186641、LY295501、LY-ASAP の細胞増殖抑制活性については、HCT116-C9 に対する活性がそれぞれ IC<sub>50</sub> = 0.080  $\mu$  M、1.73  $\mu$  M、33.6  $\mu$  M、10.9  $\mu$  M、1.63  $\mu$  M であったのに対し、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性は、HCT116-C9-C1 について、それぞれ IC<sub>50</sub> = 51.2  $\mu$  M、634  $\mu$  M、134  $\mu$  M、111  $\mu$  M、113  $\mu$  M であり、HCT116-C9-C4 について、それぞれ IC<sub>50</sub> = 52.8  $\mu$  M、517  $\mu$  M、138  $\mu$  M、110  $\mu$  M、90.3  $\mu$  M であった。したがって、E7820、CQS、LY186641、LY295501、LY-ASAP の細胞増殖抑制活性については、C9 に対する活性に比べ、C9C1 および C9C4 に対する活性が顕著に低下していた (図 1 3)。よって、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP および CQS は、同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

20

#### 実施例 1 1 E7070 耐性株における交差耐性

実施例 1 0 と全く同様にして、E7070 耐性株を用いて LY573636 の細胞増殖抑制活性を E7070 と同時に評価した。

その結果、E7070 の細胞増殖抑制活性は、HCT116-C9 に対する活性に比べ (IC<sub>50</sub> = 0.127  $\mu$  M)、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対する活性 (それぞれ IC<sub>50</sub> = 32.7  $\mu$  M、28.0  $\mu$  M) が顕著に低下することが再度確認された (図 1 4)。また、LY573636 の細胞増殖抑制活性も、HCT116-C9 に対する活性に比べ (IC<sub>50</sub> = 5.11  $\mu$  M)、HCT116-C9-C1 および HCT116-C9-C4 に対

25

する活性（それぞれ  $IC_{50} = 264 \mu M$ 、 $240 \mu M$ ）が顕著に低下していた（図 14）。よって、LY573636 は、E7070 と同一または類似の作用機序を有すると考えられ、同一または類似の遺伝子変化および効果をもたらすことが強く示唆された。

- 5       これらの結果（実施例 7-11）から、E7070、E7820、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせが、同一または類似の遺伝子変化ならびに同一または類似の作用および効果をもたらすことが明らかとなった。

よって、E7820 および E7070 と同様に（実施例 1-6、12、13）、スル  
10   ホンアミド化合物、好ましくは E7820、E7070、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636 もしくは CQS またはこれらの組み合わせが、EGF 阻害活性を有する物質、好ましくはゲフィチニブ、エルロチニブもしくはセツキシマブと併用することにより、すぐれた抗腫瘍活性を示すことが明らかになった。

- 15       実施例 12   ヒト大腸癌細胞株（WiDr）皮下移植モデル（in vivo）における E7820 とセツキシマブとの併用

ヒト大腸癌細胞株 WiDr（大日本製薬より入手）を  $37^{\circ}C$  下、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640（10% FBS 含）で約 80%コンフルエントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。リン酸緩  
20   衝液で、 $5 \times 10^7$  cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植 10 日目より、E7820 およびセツキシマブ（Erbixux（登録商標）を Merck 社より購入）を単剤あるいは併用で投与した。E7820 は、50 mg/kg、1 日 2 回、2 週間のスケジュールで経口投与し、セツキシマブは、100 mg/kg、2 回/週、2 週間のスケジュールで腹腔内投与した。

- 25       腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ（Mitsutoyo）で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 TV} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 (\text{mm}^2) / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 RTV} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

併用群において、two-way ANOVA で統計的に有意な相互作用が認められた場合、相乗効果を有するものと判定した。

その結果、E7820 は、セツキシマブと併用することにより、E7820 またはセツキシマブ単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した（表 10）。

5 表 10

薬剤投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差
コントロール（無処置）	4.1±0.7
E7820 50 mg/kg	3.3±0.6
セツキシマブ 100 mg/kg	3.2±0.4
E7820 50 mg/kg ＋セツキシマブ 100 mg/kg	2.7±0.4

表 10 は、ヒト大腸癌細胞株（WiDr）皮下移植モデルにおける、E7820、セツキシマブおよび E7820 とセツキシマブとの併用による抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

10

実施例 13 ヒト腎癌細胞株（ACHN）皮下移植モデル（in vivo）における E7820 とセツキシマブとの併用

ヒト腎癌細胞株 ACHN（大日本製薬より入手）を 37℃下、5%炭酸ガスインキュベーター内において RPMI1640（10% FBS 含）で約 80%コンフルエ

15

ントとなるまで培養し、トリプシン-EDTA により、細胞を回収した。リン酸緩衝液で、 $1 \times 10^8$  cells/mL 懸濁液を調製し、得られた細胞懸濁液を 0.1 mL ずつヌードマウス体側皮下に移植した。移植 8 日目より、E7820 およびセツキシマブを単剤あるいは併用で投与した。E7820 は、50 mg/kg、1 日 2 回、2 週間のスケジュールで経口投与し、セツキシマブは、100 mg/kg、2 回/週、2 週間の

20

スケジュールで腹腔内投与した。

腫瘍長径・短径をデジマチックキャリパ (Mitsutoyo) で測定し、以下の式で腫瘍体積、比腫瘍体積を算出した。

$$\text{腫瘍体積 TV} = \text{腫瘍長径 (mm)} \times \text{腫瘍短径}^2 \text{ (mm}^2\text{)} / 2$$

$$\text{比腫瘍体積 RTV} = \text{測定日の腫瘍体積} / \text{投与開始日の腫瘍体積}$$

- 5 併用群において、two-way ANOVA で統計的に有意な相互作用が認められた場合、相乗効果を有するものと判定した。

その結果、E7820 は、セツキシマブと併用することにより、E7820 またはセツキシマブ単独の効果に比べ、すぐれた抗腫瘍効果を示した (表 1 1)。

10 表 1 1

薬剤投与	Day15 における比腫瘍体積 平均±標準偏差
コントロール (無処置)	2.0±0.2
E7820 50 mg/kg	1.3±0.2
セツキシマブ 100 mg/kg	1.4±0.1
E7820 50 mg/kg +セツキシマブ 100 mg/kg	0.9±0.1

表 1 1 は、ヒト腎癌細胞株 (ACHN) 皮下移植モデルにおける、E7820、セツキシマブおよび E7820 とセツキシマブとの併用による抗腫瘍効果を示す。投与開始日を day1 とした。

- 15 以上の結果から、E7820 とセツキシマブとを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットならびに癌の治療方法が提供され、本発明の医薬組成物、キットおよび方法は癌の治療に用いることが可能であることが確認された。

## 20 産業上の利用の可能性

本発明により、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物およびキットならびに癌

の治療方法が提供される。

より具体的には、スルホンアミド化合物、すなわち (A) 一般式 (I) で表される化合物、好ましくは E7070 または E7820、(B) 一般式 (II) で表される化合物、好ましくは LY186641 または LY295501、(C) 一般式 (III) で表さ  
5 れる化合物、好ましくは LY-ASAP、(D) LY573636 および (E) CQS から選  
択される少なくとも一つの化合物と、EGF 阻害活性を有する物質、すなわち、

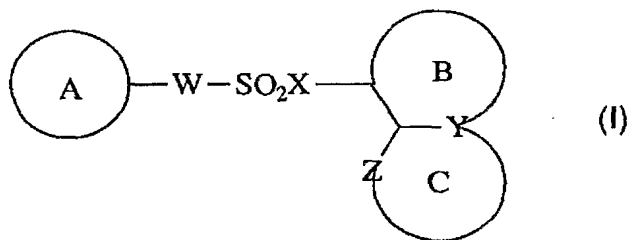
(A) EGF receptor kinase 阻害物質、好ましくはゲフィチニブ、エルロチニブ、  
lapatinib、canertinib、pelitinib、AEE-788 または HKI-272、および (B) 抗  
EGFR 抗体、好ましくはセツキシマブ、panitumumab、matuzumab、  
10 nimotuzumab、IMC-11F8 または MDX-447 から選択される少なくとも一つの  
物質とを組み合わせることにより、すぐれた抗腫瘍活性を示す医薬組成物および  
キットならびに癌の治療方法が提供される。本発明の医薬組成物、キット、およ  
び方法は、癌の治療に有用である。



## 請求の範囲

1. スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを組み合わせるなる  
医薬組成物であって、

5 前記スルホンアミド化合物が、  
一般式 (I)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

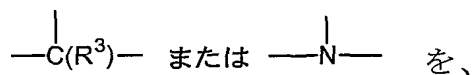
10 B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテ  
ロ環を、

Wは、単結合または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、

15 Xは $-\text{N}(\text{R}^1)-$ または酸素原子を、

Yは

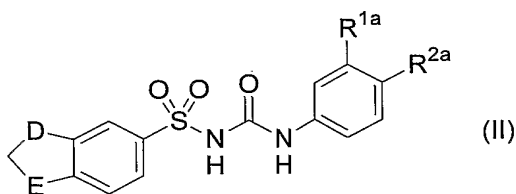


Zは $-\text{N}(\text{R}^2)-$ を意味し、

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立して同一または異なって水素原  
20 子または低級アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物、

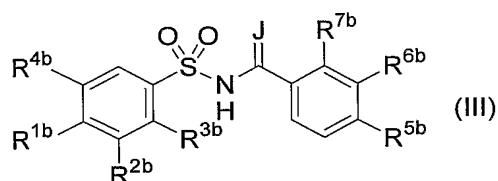
一般式(II)



[式中、E は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ を、D は、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を、 $\text{R}^{1a}$  は、水素原子またはハロゲン原子を、 $\text{R}^{2a}$  は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (III)

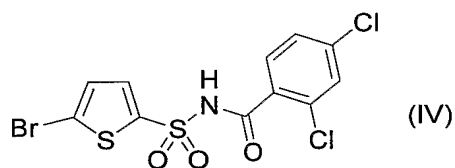


[式中、J は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を、 $\text{R}^{1b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルチオ基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $\text{R}^{2b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-\text{CF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $\text{R}^{3b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基を、 $\text{R}^{4b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基（但し、 $\text{R}^{3b}$  および  $\text{R}^{4b}$  の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $\text{R}^{5b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、 $-\text{CF}_3$  またはニトロ基を、 $\text{R}^{6b}$

は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $R^{6b}$ が置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基のとき、 $R^{5b}$ は水素原子であり、 $R^{7b}$ はハロゲン原子である）を、 $R^{7b}$ は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基または $-CF_3$ （但し、 $R^{5b}$ または $R^{7b}$ のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基であるか、あるいは $R^{7b}$ が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基である場合には、 $R^{5b}$ または $R^{6b}$ のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

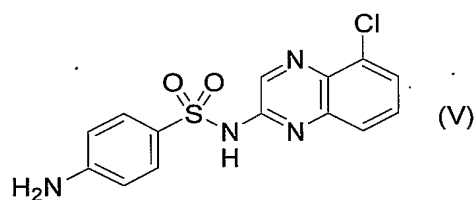
で表わされる化合物、

10 式 (IV)



で表わされる化合物および

式 (V)



15 で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

2. スルホンアミド化合物が、

20 N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、

N-[[(4-クロロフェニル)アミノ]カルボニル]-2,3-ジヒドロ

ー 1 H-インデン-5-スルホンアミド、  
N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジ  
ヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、  
N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 4-クロロフェニルスルホンアミド、  
5 N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホ  
ンアミド

および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

10 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的  
に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 1 に記載の医薬組  
成物。

3. スルホンアミド化合物が、N- (3-シアノ-4-メチル-1 H-インドール-7-イル) - 3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理  
15 学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 1 に記載の  
医薬組成物。

4. スルホンアミド化合物が、N- (3-クロロ-1 H-インドール-7-イル) - 4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理  
学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 1 に記載の医  
薬組成物。

20 5. スルホンアミド化合物が、N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ]  
カルボニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよ  
び N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-ス  
ルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくは  
はその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項  
25 1 に記載の医薬組成物。

6. スルホンアミド化合物が、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロ  
モチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 1 に記  
載の医薬組成物。

7. EGF 阻害活性を有する物質が、EGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

8. EGF receptor kinase 阻害物質が、

4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 -

5 (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ - キナゾリン) 、

4 - (3 - エチルフェニルアミノ) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエトキシ) - キナゾリン、

10 N - [3 - クロロ - 4 - [ (3 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル] - 6 - [5 - [ [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] フラン - 2 - イル] キナゾリン - 4 - アミン、

N - [4 - [N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 - [3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン - 6 - イル] アクリルアミド、

15 (2E) - N - [4 - [ (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 3 - シアノ - 7 - エトキシ - 6 - キノリニル] - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテンアミド、

[6 - [4 - [ (4 - エチルピペラジーン - 1 - イル) メチル] フェニル] - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ( (R) - 1 - フェニルエチル) アミン、および

20 (E) - N - {4 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ピリジニルメトキシ) アミノ] - 3 - シアノ - 7 - エトキシ - 6 - キノリニル} - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - ブテンアミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

9. EGF receptor kinase 阻害物質が、ゲフィチニブである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

10. EGF receptor kinase 阻害物質が、エルロチニブである、請求項 7 に記

載の医薬組成物。

1 1. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGFR 抗体である、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

1 2. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、

5 nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

1 3. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブである、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

1 4. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

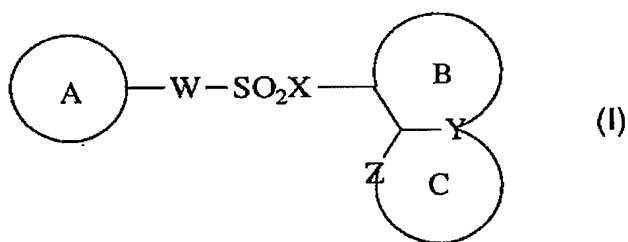
10 1 5. (a) スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを併用することを記載した、包装容器、取扱説明書および添付文書からなる群から選択される少なくとも一つと、

(b) スルホンアミド化合物を含む医薬組成物と、

を含有するキットであって、

15 前記スルホンアミド化合物が、

一般式 (I)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

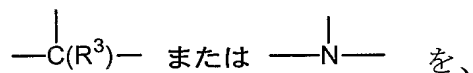
20 B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または-CH=CH-を、

Xは-N (R<sup>1</sup>) -または酸素原子を、

Yは

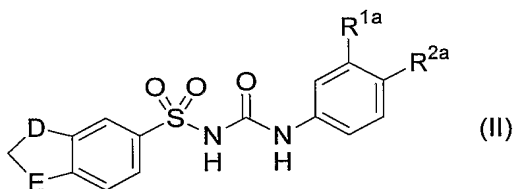


Zは-N (R<sup>2</sup>) -を意味し、

- 5      ここで、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> およびR<sup>3</sup> は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物、

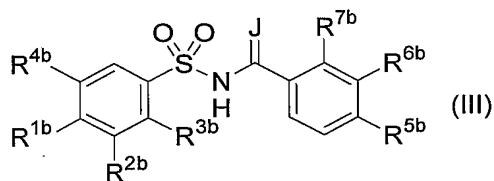
一般式(II)



- 10      [式中、Eは、-O-、-N(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-を、Dは、-CH<sub>2</sub>-または-O-を、R<sup>1a</sup> は、水素原子またはハロゲン原子を、R<sup>2a</sup> は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

- 15      一般式 (III)

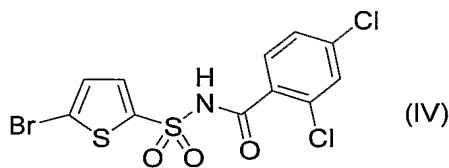


- 20      [式中、J は、-O-または-NH-を、R<sup>1b</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルチオ基、-CF<sub>3</sub>、-OCF<sub>3</sub>、-SCF<sub>3</sub>、置換基を有していてもよいC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、-O(SO<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル

基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $R^{2b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CF_3$ 、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$  アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$  アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $R^{3b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_4$  アルコキシ基を、 $R^{4b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基（但し、 $R^{3b}$  および $R^{4b}$  の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $R^{5b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基、 $-CF_3$  またはニトロ基を、 $R^{6b}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基（但し、 $R^{6b}$  が置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基のとき、 $R^{5b}$  は水素原子であり、 $R^{7b}$  はハロゲン原子である）を、 $R^{7b}$  は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基または $-CF_3$ （但し、 $R^{5b}$  または $R^{7b}$  のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基であるか、あるいは $R^{7b}$  が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$  アルキル基である場合には、 $R^{5b}$  または $R^{6b}$  のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

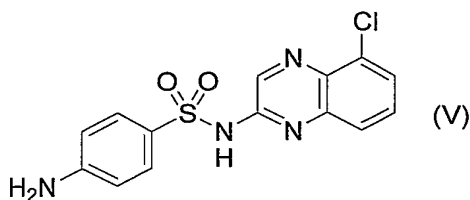
で表わされる化合物、

式 (IV)



で表わされる化合物および

式 (V)





で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

16. スルホンアミド化合物が、

5 N- (3-クロロ-1H-インドール-7-イル) -4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、

N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、

10 N- [ [ (4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、

N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、

15 N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド

および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項15に記載の

20 キット。

17. スルホンアミド化合物が、N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項15に記載のキット。

25 18. スルホンアミド化合物が、N- (3-クロロ-1H-インドール-7-イル) -4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項15に記載のキット。

- 1 9. スルホンアミド化合物が、N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド  
およびN- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-  
スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、も  
しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請  
求項 15 に記載のキット。
- 2 0. スルホンアミド化合物が、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブ  
ロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 15  
に記載のキット。
- 10 2 1. EGF 阻害活性を有する物質が、EGF receptor kinase 阻害物質である、  
請求項 15 ~ 20 のいずれか 1 項に記載のキット。
- 2 2. EGF receptor kinase 阻害物質が、  
4- (3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ) - 7-メトキシ-6-  
 (3- (4-モルホリノ) プロポキシ-キナゾリン) 、  
15 4- (3-エチニルフェニルアミノ) - 6, 7-ビス (2-メトキシエト  
キシ) - キナゾリン、  
N- [3-クロロ-4- [ (3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル] -  
6- [5- [ [ [2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル]  
フラン-2-イル] キナゾリン-4-アミン、  
20 N- [4- [N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] - 7-  
 [3- (4-モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン-6-イル] アク  
リルアミド、  
 (2E) -N- [4- [ (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -  
3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル] - 4- (ジメチルアミ  
25 ノ) - 2-ブテンアミド、  
 [6- [4- [ (4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]  
- 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] - ( (R) - 1-  
フェニルエチル) アミン、および

(E)  $-N-\{4-[3-\text{クロロ}-4-(2-\text{ピリジニルメトキシ})\text{アニリノ}]-3-\text{シアノ}-7-\text{エトキシ}-6-\text{キノリニル}\}-4-(\text{ジメチルアミノ})-2-\text{ブテンアミド}$

5 からの群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 21 に記載のキット。

23. EGF receptor kinase 阻害物質が、ゲフィチニブである、請求項 21 に記載のキット。

10 24. EGF receptor kinase 阻害物質が、エルロチニブである、請求項 21 に記載のキット。

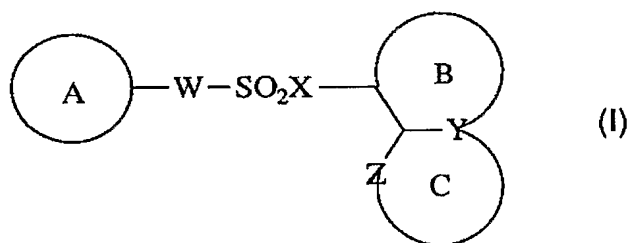
25. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGFR 抗体である、請求項 15～20 のいずれか 1 項に記載のキット。

15 26. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からの群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項 25 に記載のキット。

27. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブである、請求項 25 に記載のキット。

28. キットが、癌治療用キットである、請求項 15～27 のいずれか 1 項に記載のキット。

20 29. スルホンアミド化合物を含んでなる製剤と、EGF 阻害活性を有する物質を含んでなる製剤とをセットにしたことを特徴とするキットであって、前記スルホンアミド化合物が、  
一般式 (I)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

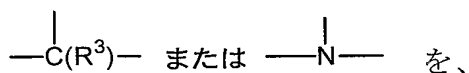
C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

5

Wは、単結合または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、

Xは $-\text{N}(\text{R}^1)-$ または酸素原子を、

Yは



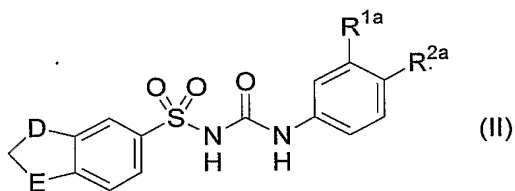
10

Zは $-\text{N}(\text{R}^2)-$ を意味し、

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物、

一般式(II)



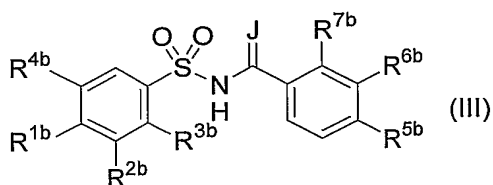
15

[式中、Eは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ を、Dは、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を、 $\text{R}^{1a}$  は、水素原子またはハロゲン原子を、 $\text{R}^{2a}$  は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

20

で表わされる化合物、

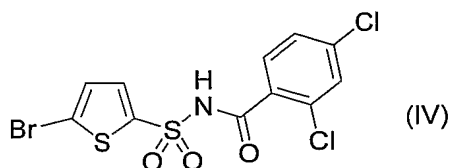
一般式 (III)



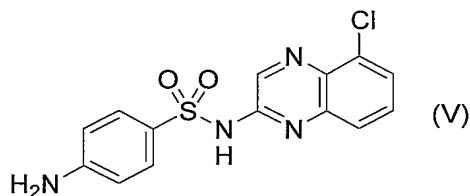
[式中、J は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を、 $\text{R}^{1b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルチオ基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $\text{R}^{2b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-\text{CF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $\text{R}^{3b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基を、 $\text{R}^{4b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基（但し、 $\text{R}^{3b}$  および $\text{R}^{4b}$  の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $\text{R}^{5b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、 $-\text{CF}_3$  またはニトロ基を、 $\text{R}^{6b}$  は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基（但し、 $\text{R}^{6b}$  が置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基のとき、 $\text{R}^{5b}$  は水素原子であり、 $\text{R}^{7b}$  はハロゲン原子である）を、 $\text{R}^{7b}$  は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基または $-\text{CF}_3$ （但し、 $\text{R}^{5b}$  または $\text{R}^{7b}$  のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基であるか、あるいは $\text{R}^{7b}$  が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基である場合には、 $\text{R}^{5b}$  または $\text{R}^{6b}$  のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

式 (IV)



で表わされる化合物および  
式 (V)



で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記キット。

30. スルホンアミド化合物が、

N- (3-クロロ-1H-インドール-7-イル) -4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、

10 N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、

N- [ [ (4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、

15 N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド

および

20 2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項29に記載のキット。

31. スルホンアミド化合物が、N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬

25

理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 29 に記載のキット。

32. スルホンアミド化合物が、N- (3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 29 に記載のキット。

33. スルホンアミド化合物が、N- [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN- (2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 29 に記載のキット。

34. スルホンアミド化合物が、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 29 に記載のキット。

35. EGF 阻害活性を有する物質が、EGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 29 ~ 34 のいずれか 1 項に記載のキット。

36. EGF receptor kinase 阻害物質が、

4- (3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6- (3- (4-モルホリノ) プロポキシ) キナゾリン)、

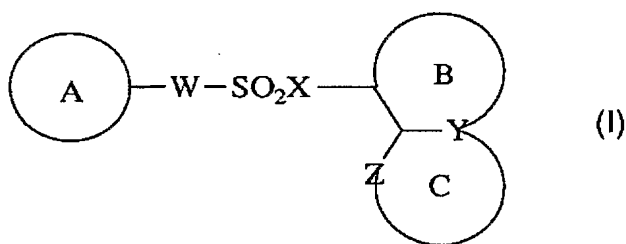
4- (3-エチニルフェニルアミノ)-6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) -キナゾリン、

N- [3-クロロ-4- [ (3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル]-6- [5- [ [2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] フラン-2-イル] キナゾリン-4-アミン、

N- [4- [N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ]-7- [3- (4-モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン-6-イル] アクリルアミド、

- (2E) -N- [4- [ (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -  
3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル] -4- (ジメチルアミ  
ノ) -2-ブテンアミド、  
[6- [4- [ (4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]  
5 -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] - ( (R) -1-  
フェニルエチル) アミン、および  
(E) -N- {4- [3-クロロ-4- (2-ピリジニルメトキシ) アニリ  
ノ] -3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル} -4- (ジメチル  
アミノ) -2-ブテンアミド  
10 かなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項35に記載のキット。
37. EGF receptor kinase 阻害物質が、ゲフィチニブである、請求項35に記載のキット。
- 15 38. EGF receptor kinase 阻害物質が、エルロチニブである、請求項35に記載のキット。
39. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGFR 抗体である、請求項29～34のいずれか1項に記載のキット。
40. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、  
20 nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 かなる群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項39に記載のキット。
41. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブである、請求項39に記載のキット。
42. キットが、癌治療用キットである、請求項29～41のいずれか一項に記載のキット。
- 25 43. EGF 阻害活性を有する物質と組み合わせてなる医薬組成物の製造のためのスルホンアミド化合物の使用であって、  
前記スルホンアミド化合物が、  
一般式 (I)





[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

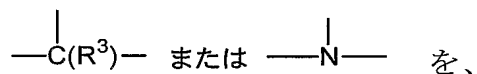
B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
5 原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテ  
ロ環を、

Wは、単結合または $-\text{CH}=\text{CH}-$ を、

Xは $-\text{N}(\text{R}^1)-$ または酸素原子を、

10 Yは

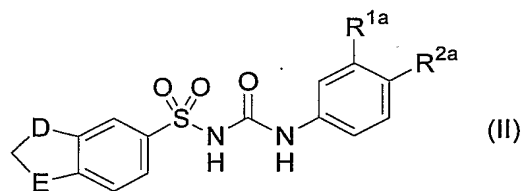


Zは $-\text{N}(\text{R}^2)-$ を意味し、

ここで、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$  および  $\text{R}^3$  は、それぞれ独立して同一または異なって水素原  
子または低級アルキル基を意味する。]

15 で表わされる化合物、

一般式(II)



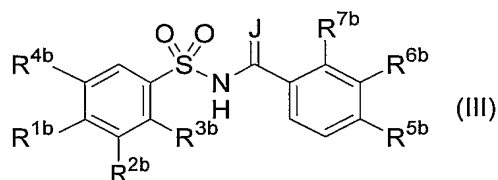
[式中、Eは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ を、Dは、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を、 $\text{R}^{1a}$ は、水素原子またはハロ

20 ゲン原子を、 $\text{R}^{2a}$ は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意

味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (III)

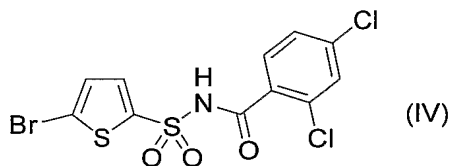


- 5 [式中、J は、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を、 $\text{R}^{1b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルチオ基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、
- 10 水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $\text{R}^{2b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-\text{CF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル
- 15 基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $\text{R}^{3b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基を、 $\text{R}^{4b}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基（但し、 $\text{R}^{3b}$  および $\text{R}^{4b}$  の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $\text{R}^{5b}$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、 $-\text{CF}_3$  またはニトロ基を、 $\text{R}^{6b}$
- 20 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基（但し、 $\text{R}^{6b}$  が置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基のとき、 $\text{R}^{5b}$  は水素原子であり、 $\text{R}^{7b}$  はハロゲン原子である）を、 $\text{R}^{7b}$  は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基または $-\text{CF}_3$ （但し、 $\text{R}^{5b}$  または $\text{R}^{7b}$  のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基で
- 25 あるか、あるいは $\text{R}^{7b}$  が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1$

—C<sub>6</sub>アルキル基である場合には、R<sup>5b</sup> またはR<sup>6b</sup> のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

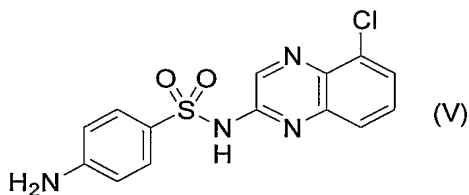
で表わされる化合物、

式 (IV)



で表わされる化合物および

式 (V)



で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくははその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記使用。

4.4. スルホンアミド化合物が、

N- (3-クロロ-1H-インドール-7-イル) -4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、

15 N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、

N- [ [ (4-クロロフェニル) アミノ ] カルボニル ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-スルホンアミド、

20 N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ ] カルボニル ] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミド

および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項43に記載の使用。

5 45. スルホンアミド化合物が、N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項43に記載の使用。

10 46. スルホンアミド化合物が、N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項43に記載の使用。

15 47. スルホンアミド化合物が、N-[[ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項43に記載の使用。

20 48. スルホンアミド化合物が、N-(2, 4-ジクロロベンゾイル)-5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項43に記載の使用。

49. EGF 阻害活性を有する物質が、EGF receptor kinase 阻害物質である、請求項43～48のいずれか1項に記載の使用。

25 50. EGF receptor kinase 阻害物質が、  
4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルホリノ) プロポキシ-キナゾリン)、  
4-(3-エチニルフェニルアミノ)-6, 7-ビス(2-メトキシエトキシ)-キナゾリン、

N- [3-クロロ-4- [(3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル] -  
6- [5- [ [2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル]  
フラン-2-イル] キナゾリン-4-アミン、

5 N- [4- [N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -7-  
[3- (4-モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン-6-イル] アク  
リルアミド、

(2E) -N- [4- [(3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -  
3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル] -4- (ジメチルアミ  
ノ) -2-ブテンアミド、

10 [6- [4- [(4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル]  
-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] - (R) -1-  
フェニルエチル) アミン、および

(E) -N- {4- [3-クロロ-4- (2-ピリジニルメトキシ) アニリ  
ノ] -3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル} -4- (ジメチル  
15 アミノ) -2-ブテンアミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学  
的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項49に記載の  
使用。

5 1. EGF receptor kinase 阻害物質が、ゲフィチニブである、請求項49に  
20 記載の使用。

5 2. EGF receptor kinase 阻害物質が、エルロチニブである、請求項49に  
記載の使用。

5 3. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGFR 抗体である、請求項43～48  
のいずれか1項に記載の使用。

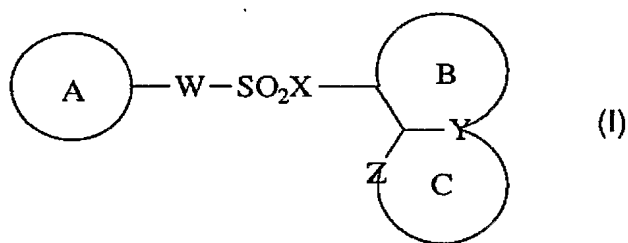
25 5 4. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、  
nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少  
なくとも一つの抗体である、請求項53に記載の使用。

5 5. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブである、請求項53に記載の使用。

5 6. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項 4 3 ～ 5 5 のいずれか  
1 項に記載の使用。

5 7. スルホンアミド化合物と EGF 阻害活性を有する物質とを患者に投与する  
ことを特徴とする癌の治療方法であって、

5 前記スルホンアミド化合物が、  
一般式 (I)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

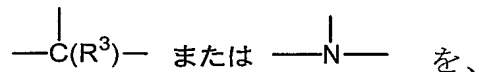
10 B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ  
原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテ  
ロ環を、

Wは、単結合または $-CH=CH-$ を、

15 Xは $-N(R^1)-$ または酸素原子を、

Yは

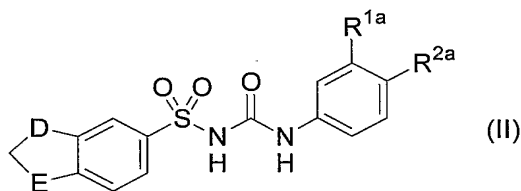


Zは $-N(R^2)-$ を意味し、

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ独立して同一または異なって水素原  
20 子または低級アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物、

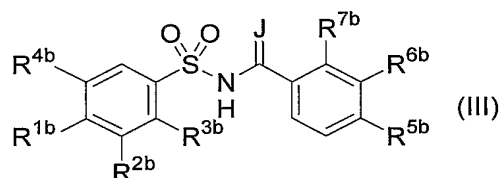
一般式(II)



5 [式中、Eは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ を、Dは、 $-\text{CH}_2-$ または $-\text{O}-$ を、 $\text{R}^{1a}$ は、水素原子またはハロゲン原子を、 $\text{R}^{2a}$ は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (III)



10 [式中、Jは、 $-\text{O}-$ または $-\text{NH}-$ を、 $\text{R}^{1b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルチオ基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-\text{O}(\text{SO}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $\text{R}^{2b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-\text{CF}_3$ 、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $\text{R}^{3b}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルコキシ基を、 $\text{R}^{4b}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基（但し、 $\text{R}^{3b}$ および $\text{R}^{4b}$ の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $\text{R}^{5b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_1-\text{C}_6$ アルキル基、 $-\text{CF}_3$ またはニトロ基を、 $\text{R}^{6b}$

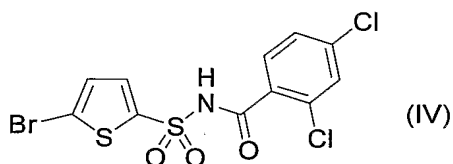
15

20

は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $R^{6b}$ が置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基のとき、 $R^{5b}$ は水素原子であり、 $R^{7b}$ はハロゲン原子である）を、 $R^{7b}$ は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基または $-CF_3$ （但し、 $R^{5b}$ または $R^{7b}$ のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基であるか、あるいは $R^{7b}$ が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基である場合には、 $R^{5b}$ または $R^{6b}$ のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

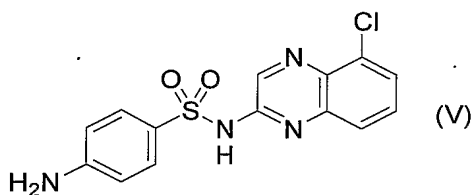
で表わされる化合物、

10 式 (IV)



で表わされる化合物および

式 (V)



15 で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記方法。

58. スルホンアミド化合物が、

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、

20

N-(3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)-3-シアノベンゼンスルホンアミド、

N-[[ (4-クロロフェニル) アミノ ] カルボニル]-2, 3-ジヒドロ



ー 1 H-インデン-5-スルホンアミド、  
N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジ  
ヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、  
N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 4-クロロフェニルスルホンアミド、  
5 N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホ  
ンアミド

および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

10 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 7 に記載の方法。

5 9. スルホンアミド化合物が、N- (3-シアノ-4-メチル-1 H-インドール-7-イル) - 3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 7 に記載の方法。  
15

6 0. スルホンアミド化合物が、N- (3-クロロ-1 H-インドール-7-イル) - 4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 7 に記載の方法。

20 6 1. スルホンアミド化合物が、N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミドおよびN- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 7 に記載の方法。  
25

6 2. スルホンアミド化合物が、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) - 5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 5 7 に記載の方法。

6 3. EGF 阻害活性を有する物質が、EGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 5 7 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

6 4. EGF receptor kinase 阻害物質が、

- 4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - メトキシ - 6 -  
5 (3 - (4 - モルホリノ) プロポキシ - キナゾリン) 、  
4 - (3 - エチニルフェニルアミノ) - 6 , 7 - ビス (2 - メトキシエト  
キシ) - キナゾリン、  
N - [3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル] -  
6 - [5 - [[2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル]  
10 フラン - 2 - イル] キナゾリン - 4 - アミン、  
N - [4 - [N - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] - 7 -  
[3 - (4 - モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン - 6 - イル] アク  
リルアミド、  
(2 E) - N - [4 - [(3 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アミノ] -  
15 3 - シアノ - 7 - エトキシ - 6 - キノリニル] - 4 - (ジメチルアミ  
ノ) - 2 - ブテンアミド、  
[6 - [4 - [(4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル] フェニル]  
- 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ( (R) - 1 -  
フェニルエチル) アミン、および  
20 (E) - N - {4 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ピリジニルメトキシ) アニリ  
ノ] - 3 - シアノ - 7 - エトキシ - 6 - キノリニル} - 4 - (ジメチル  
アミノ) - 2 - ブテンアミド  
からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的  
に許容される塩、またはそれらの溶媒水和物である、請求項 6 3 に記載  
25 の方法。

6 5. EGF receptor kinase 阻害物質が、ゲフィチニブである、請求項 6 3 に記載の方法。

6 6. EGF receptor kinase 阻害物質が、エルロチニブである、請求項 6 3 に

記載の方法。

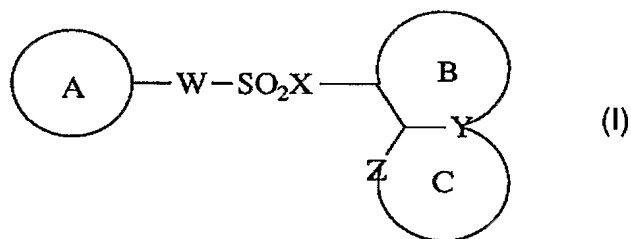
67. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGFR 抗体である、請求項 57～62 のいずれか 1 項に記載の方法。

68. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、  
5 nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項 67 に記載の方法。

69. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブである、請求項 67 に記載の方法。

70. EGF 阻害活性を有する物質とともに患者に併用投与するためのスルホン  
アミド化合物を含む医薬組成物であって、

10 前記スルホンアミド化合物が、  
一般式 (I)



[式中、

A環は、置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を、

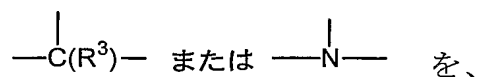
15 B環は、置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、

C環は、置換基を有していてもよい、窒素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、

Wは、単結合または $-CH=CH-$ を、

20 Xは $-N(R^1)-$ または酸素原子を、

Yは

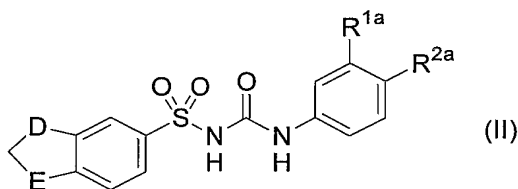


Zは $-N(R^2)-$ を意味し、

ここで、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ独立して同一または異なって水素原子または低級アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物、

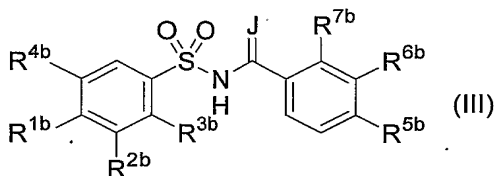
一般式(II)



[式中、Eは、 $-O-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH_2O-$ を、Dは、 $-CH_2-$ または $-O-$ を、 $R^{1a}$ は、水素原子またはハロゲン原子を、 $R^{2a}$ は、ハロゲン原子またはトリフルオロメチル基をそれぞれ意味する。]

で表わされる化合物、

一般式 (III)



[式中、Jは、 $-O-$ または $-NH-$ を、 $R^{1b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルキルチオ基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-SCF_3$ 、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アジド基、 $-O(SO_2)CH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、水酸基、フェニル基、置換基を有するフェニル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、キノリニル基またはトリアゾール基を、 $R^{2b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $-CF_3$ 、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいキノリニル基を、 $R^{3b}$ は、水素原子または

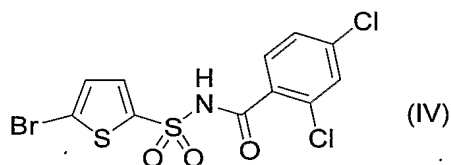
15

20

置換基を有していてもよい $C_1-C_4$ アルコキシ基を、 $R^{4b}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $R^{3b}$ および $R^{4b}$ の少なくとも一つは、水素原子である）を、 $R^{5b}$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基、 $-CF_3$ またはニトロ基を、 $R^{6b}$ は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基（但し、 $R^{6b}$ が置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基のとき、 $R^{5b}$ は水素原子であり、 $R^{7b}$ はハロゲン原子である）を、 $R^{7b}$ は、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基または $-CF_3$ （但し、 $R^{5b}$ または $R^{7b}$ のいずれか一方が、置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基であるか、あるいは $R^{7b}$ が、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_1-C_6$ アルキル基である場合には、 $R^{5b}$ または $R^{6b}$ のいずれか一方が、水素原子である）をそれぞれ意味する。]

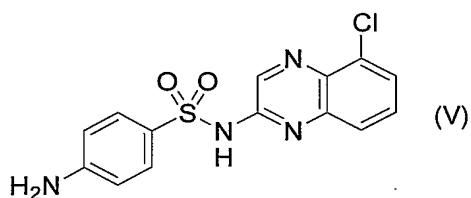
で表わされる化合物、

式 (IV)



で表わされる化合物および

式 (V)



で表される化合物からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、前記医薬組成物。

7 1. スルホンアミド化合物が、

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベ

ンゼンスルホンアミド、

N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インドール-7-イル) -3-シア  
ノベンゼンスルホンアミド、

5 N- [ [ (4-クロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロ  
-1H-インデン-5-スルホンアミド、

N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミノ] カルボニル] -2, 3-ジ  
ヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド、

N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -4-クロロフェニルスルホンアミド、

10 N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホ  
ンアミド

および

2-スルファニルアミド-5-クロロキノキサリン

15 からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理学的  
に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項70に記載の医薬  
組成物。

72. スルホンアミド化合物が、N- (3-シアノ-4-メチル-1H-インド  
ール-7-イル) -3-シアノベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬  
理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項70に記  
載の医薬組成物。

20 73. スルホンアミド化合物が、N- (3-クロロ-1H-インドール-7-イ  
ル) -4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド、もしくはその薬理学  
的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項70に記載の  
医薬組成物。

25 74. スルホンアミド化合物が、N- [ [ (3, 4-ジクロロフェニル) アミ  
ノ] カルボニル] -2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド  
およびN- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2  
-スルホンアミドからなる群から選択される少なくとも一つの化合物、も  
しくはその薬理学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請

求項 70 に記載の医薬組成物。

75. スルホンアミド化合物が、N- (2, 4-ジクロロベンゾイル) -5-ブロモチオフェン-2-スルホンアミドのナトリウム塩である、請求項 70 に記載の医薬組成物。

5 76. EGF 阻害活性を有する物質が、EGF receptor kinase 阻害物質である、請求項 70 ~ 75 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

77. EGF receptor kinase 阻害物質が、

4- (3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ) -7-メトキシ-6- (3- (4-モルホリノ) プロポキシ-キナゾリン) 、

10 4- (3-エチルフェニルアミノ) -6, 7-ビス (2-メトキシエトキシ) -キナゾリン、

N- [3-クロロ-4- [ (3-フルオロベンジル) オキシ] フェニル] -6- [5- [ [2- (メチルスルホニル) エチル] アミノ] メチル] フラン-2-イル] キナゾリン-4-アミン、

15 N- [4- [N- (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -7- [3- (4-モルホリニル) プロポキシ] キナゾリン-6-イル] アクリルアミド、

(2E) -N- [4- [ (3-クロロ-4-フルオロフェニル) アミノ] -3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル] -4- (ジメチルアミノ) -2-ブテンアミド、

20 [6- [4- [ (4-エチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル] -7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] - ( (R) -1-フェニルエチル) アミン、および

25 (E) -N- {4- [3-クロロ-4- (2-ピリジニルメトキシ) アニリノ] -3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル} -4- (ジメチルアミノ) -2-ブテンアミド

からなる群から選択される少なくとも一つの化合物、もしくはその薬理的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物である、請求項 76 に記載の

医薬組成物。

78. EGF receptor kinase 阻害物質が、ゲフィチニブである、請求項76に記載の医薬組成物。

79. EGF receptor kinase 阻害物質が、エルロチニブである、請求項76に記載の医薬組成物。

80. EGF 阻害活性を有する物質が、抗 EGFR 抗体である、請求項70～75のいずれか1項に記載の医薬組成物。

81. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブ、panitumumab、matuzumab、nimotuzumab、IMC-11F8 および MDX-447 からなる群から選択される少なくとも一つの抗体である、請求項80に記載の医薬組成物。

82. 抗 EGFR 抗体が、セツキシマブである、請求項80に記載の医薬組成物。

83. 医薬組成物が、癌治療用医薬組成物である、請求項70～82のいずれか一項に記載の医薬組成物。



図 1

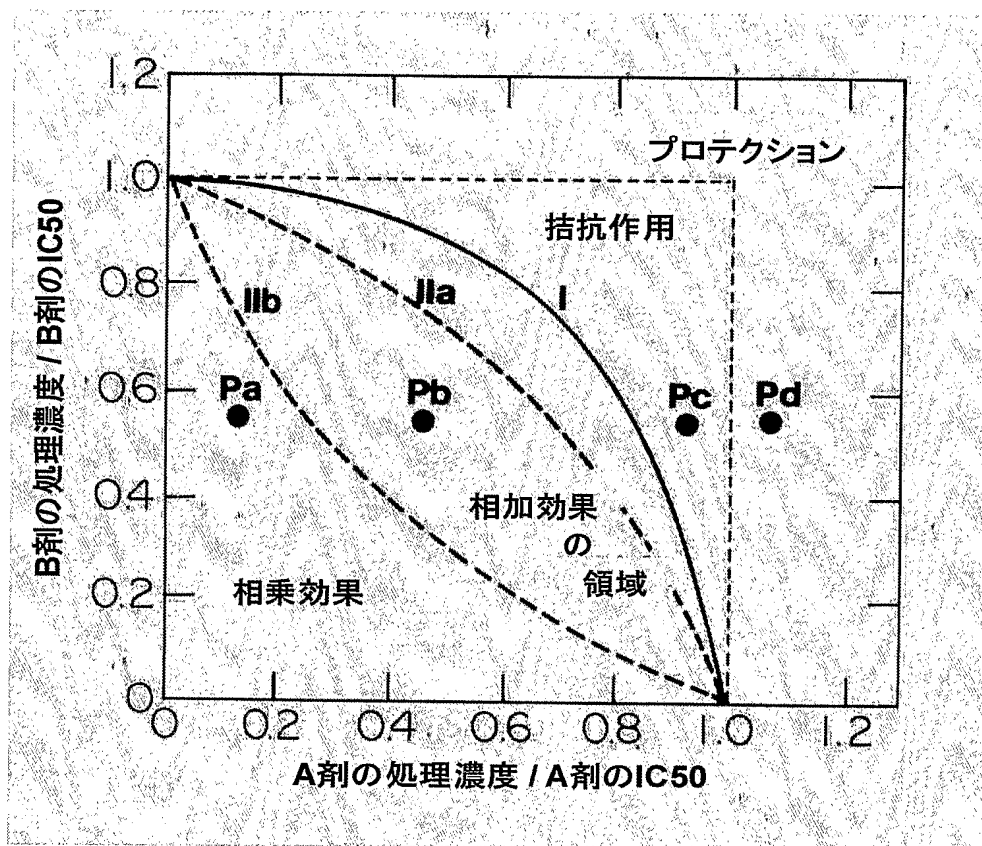


図 2

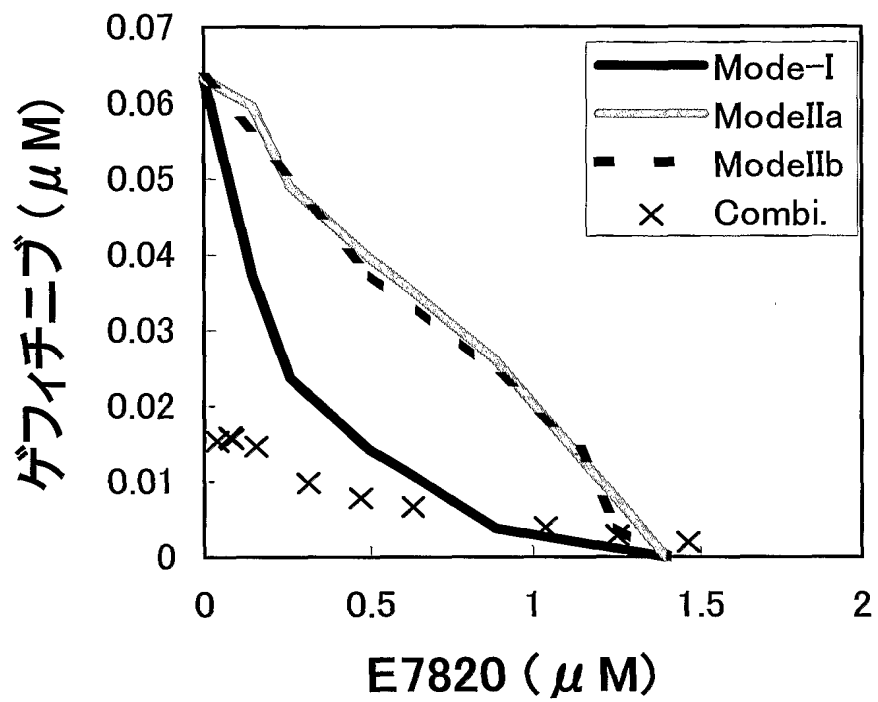


図 3

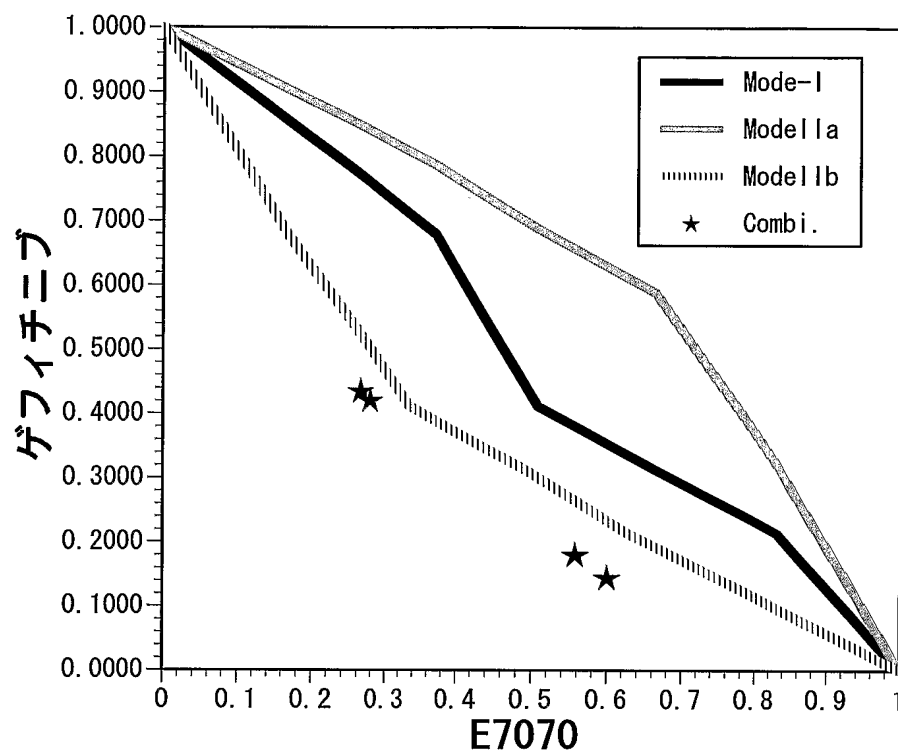


図 4

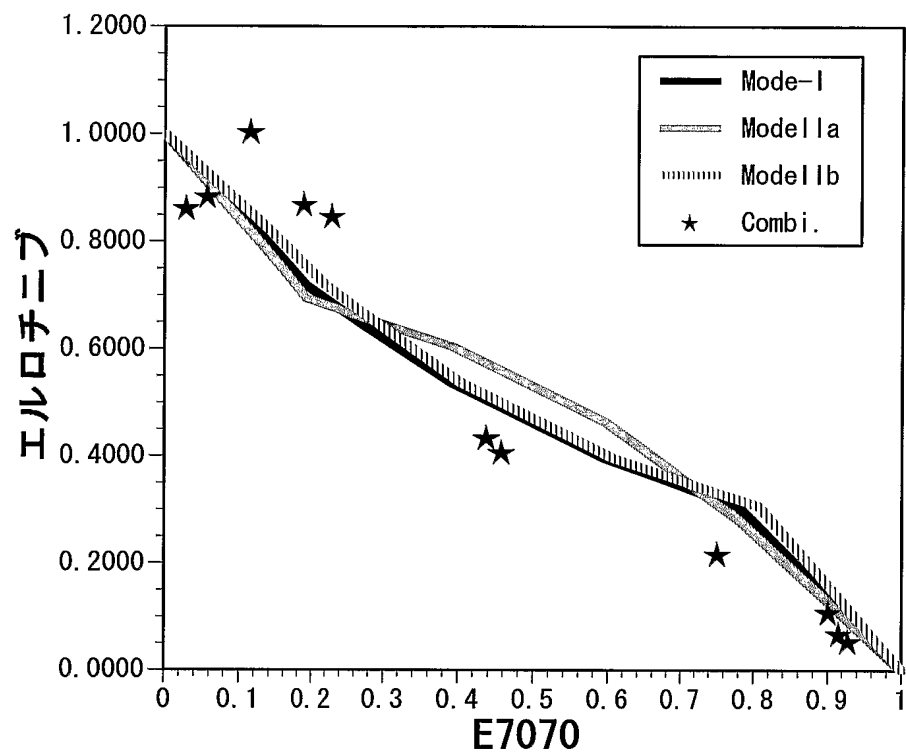


図 5

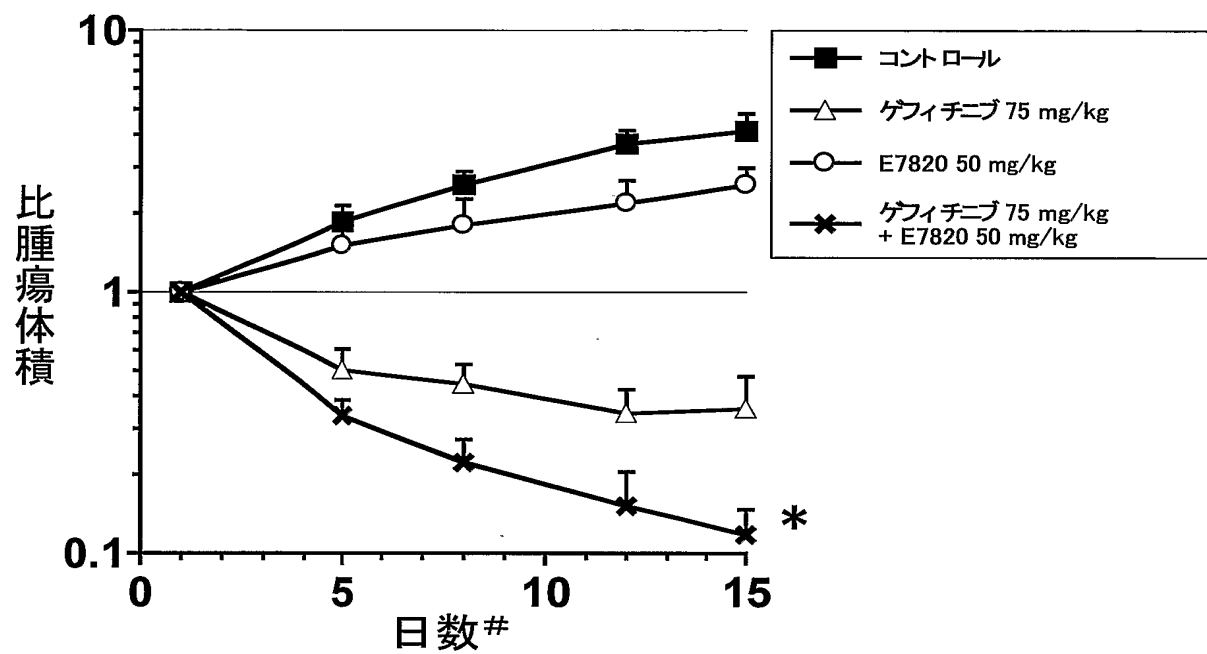


図 6

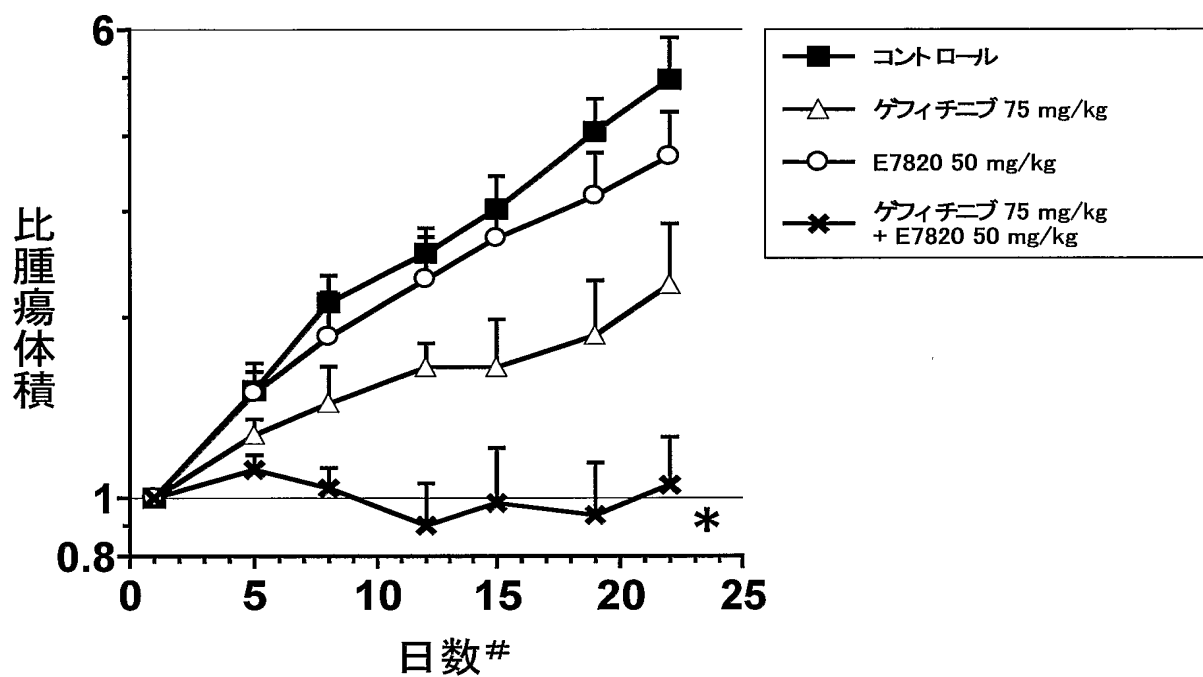


図 7

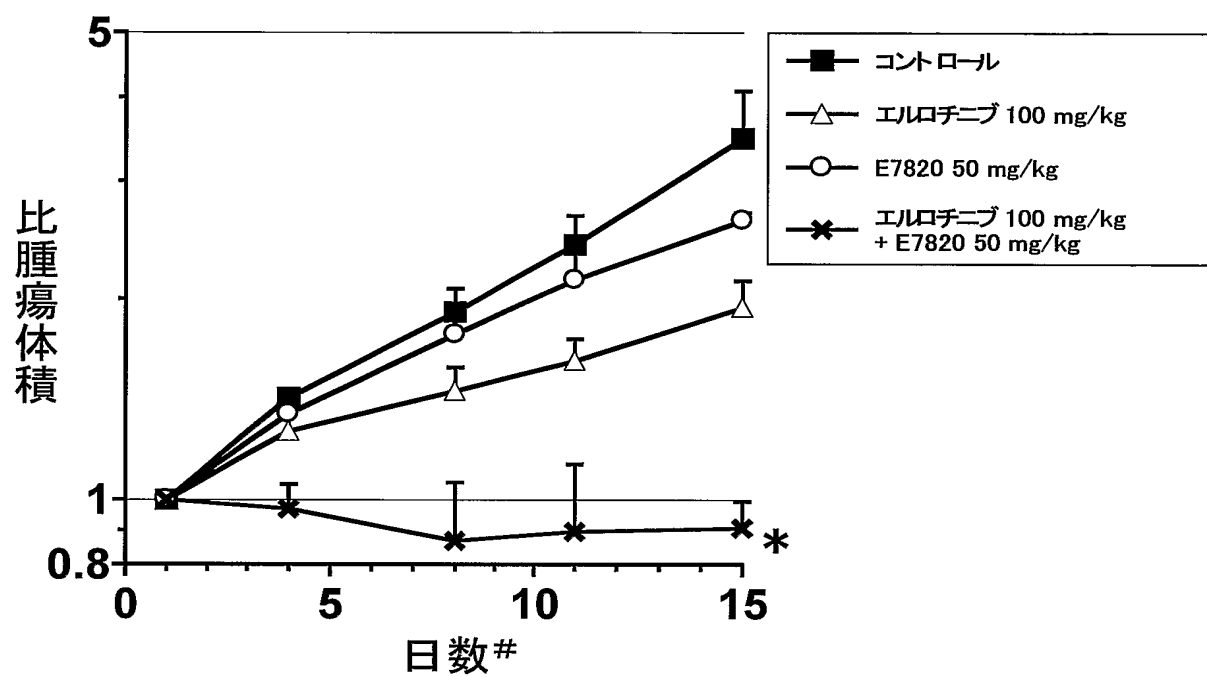
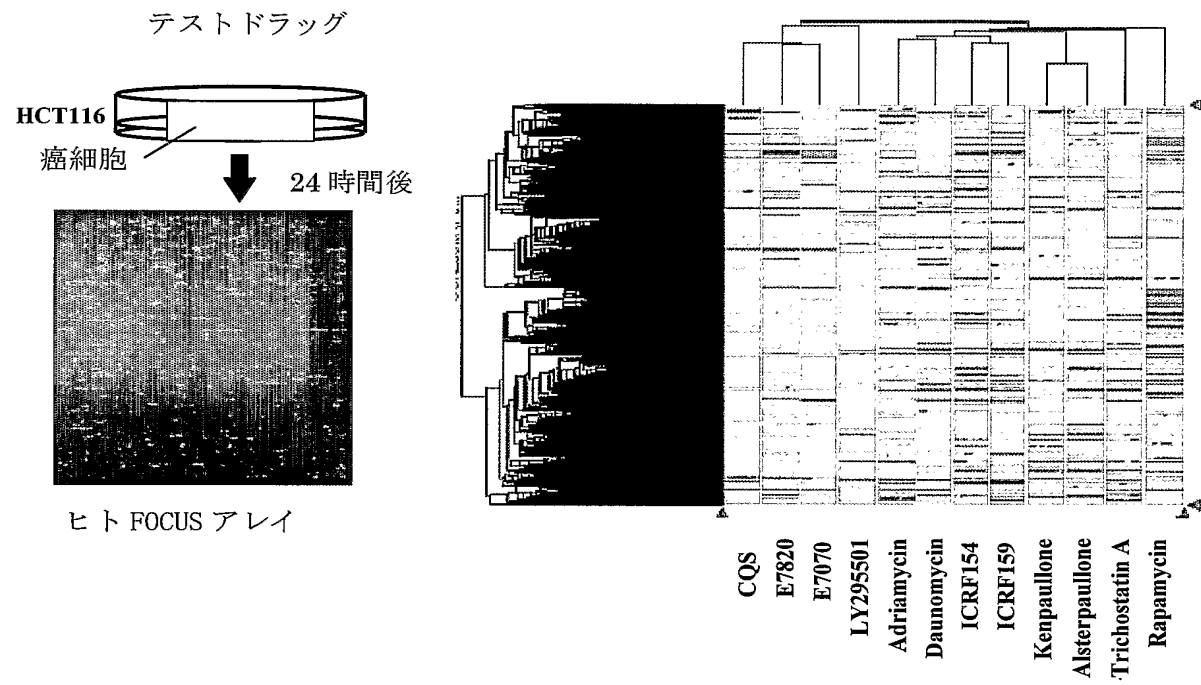


図 8





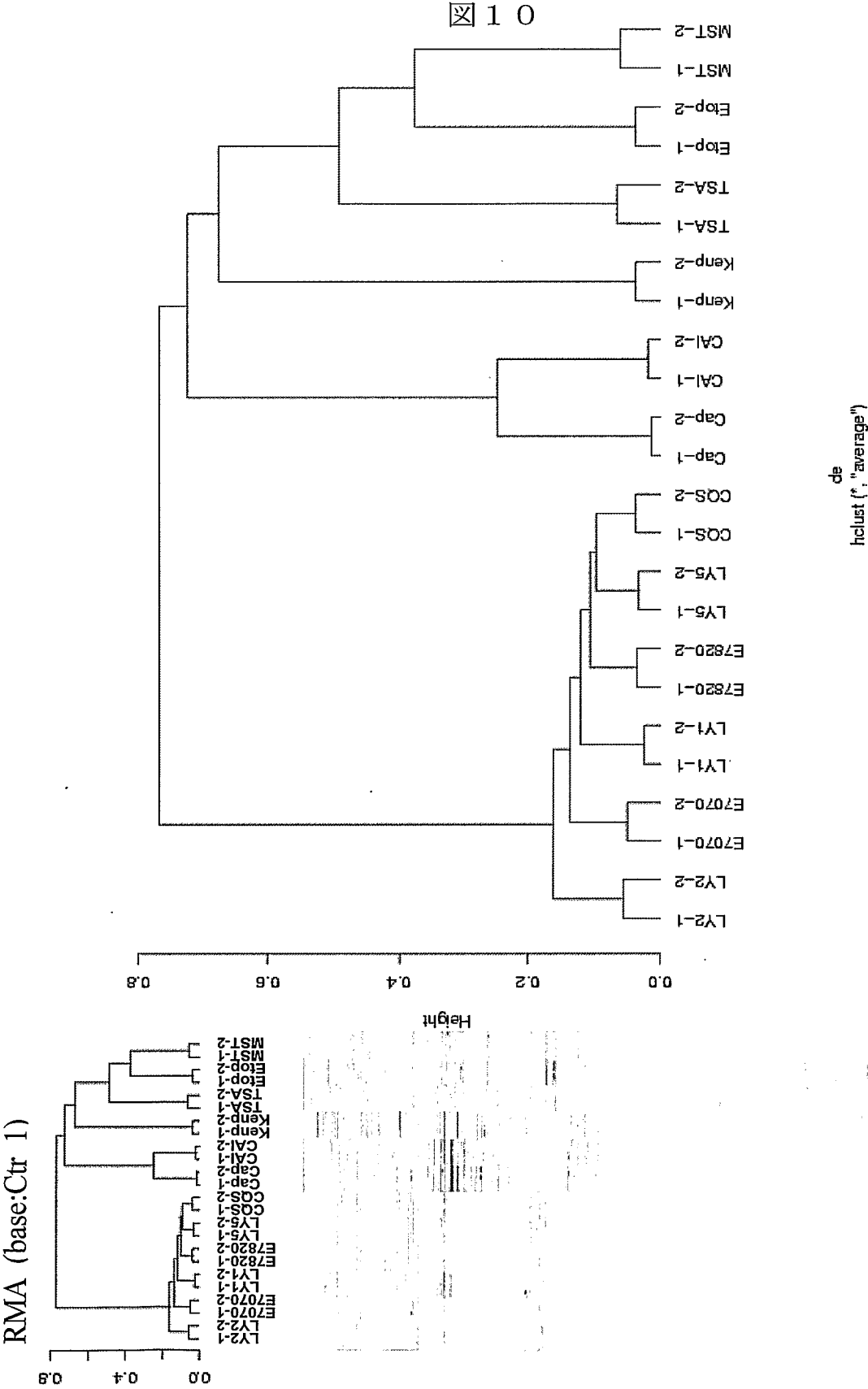
9


	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	QQS.1	QQS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	CAL1	CAL2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kerp.1	Kerp.2
E7070-1	1.00	0.95	0.87	0.87	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.86	0.88	0.88	0.16	0.17	0.11	0.11	0.35	0.35	0.16	0.17	0.31	0.31	0.32	0.32
E7070-2	0.95	1.00	0.87	0.86	0.87	0.87	0.83	0.83	0.86	0.85	0.88	0.88	0.17	0.17	0.11	0.11	0.36	0.36	0.16	0.17	0.32	0.32	0.32	0.33
E7820-1	0.87	0.87	1.00	0.96	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.26	0.26	0.08	0.08	0.24	0.24	0.20	0.21
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.90	0.88	0.88	0.83	0.82	0.88	0.88	0.09	0.09	0.07	0.07	0.27	0.26	0.08	0.09	0.24	0.25	0.21	0.21
QQS-1	0.87	0.87	0.90	0.90	1.00	0.96	0.87	0.87	0.84	0.83	0.90	0.90	0.13	0.14	0.10	0.10	0.37	0.36	0.16	0.16	0.32	0.32	0.29	0.29
QQS-2	0.87	0.87	0.90	0.90	0.90	1.00	0.87	0.87	0.84	0.83	0.90	0.90	0.14	0.14	0.10	0.10	0.37	0.37	0.16	0.16	0.32	0.33	0.29	0.29
LY1-1	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	1.00	0.97	0.82	0.81	0.89	0.89	0.25	0.25	0.24	0.24	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.26	0.25	0.25
LY1-2	0.83	0.83	0.88	0.88	0.87	0.87	1.00	0.97	0.82	0.81	0.89	0.88	0.25	0.25	0.24	0.25	0.30	0.30	0.12	0.13	0.25	0.26	0.25	0.26
LY2-1	0.86	0.86	0.83	0.83	0.84	0.84	0.82	0.82	1.00	0.94	0.85	0.85	0.20	0.20	0.14	0.15	0.35	0.35	0.17	0.18	0.34	0.34	0.32	0.32
LY2-2	0.86	0.85	0.82	0.82	0.83	0.83	0.81	0.81	0.94	1.00	0.84	0.84	0.19	0.19	0.15	0.15	0.35	0.35	0.18	0.18	0.33	0.34	0.31	0.32
LY5-1	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.89	0.85	0.84	1.00	0.97	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32
LY5-2	0.88	0.88	0.88	0.88	0.90	0.90	0.89	0.88	0.85	0.84	0.97	1.00	0.20	0.20	0.15	0.15	0.39	0.39	0.21	0.22	0.34	0.34	0.31	0.32
CAL-1	0.16	0.17	0.09	0.09	0.13	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	1.00	0.98	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.34	0.25	0.25	0.25	0.25
CAL-2	0.17	0.17	0.09	0.09	0.14	0.14	0.25	0.25	0.20	0.19	0.20	0.20	0.98	1.00	0.75	0.75	0.38	0.38	0.34	0.33	0.25	0.25	0.26	0.26
Cap-1	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.24	0.14	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	1.00	0.99	0.35	0.34	0.31	0.31	0.19	0.19	0.14	0.14
Cap-2	0.11	0.11	0.07	0.07	0.10	0.10	0.24	0.25	0.15	0.15	0.15	0.15	0.75	0.75	0.99	1.00	0.34	0.34	0.31	0.31	0.18	0.18	0.14	0.14
MST-1	0.35	0.36	0.26	0.27	0.37	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.35	0.34	1.00	0.94	0.62	0.62	0.57	0.57	0.39	0.39
MST-2	0.35	0.36	0.26	0.26	0.36	0.37	0.30	0.30	0.35	0.35	0.39	0.39	0.38	0.38	0.34	0.34	0.94	1.00	0.62	0.63	0.57	0.57	0.39	0.39
Etop-1	0.16	0.16	0.08	0.08	0.16	0.16	0.12	0.12	0.17	0.18	0.21	0.21	0.34	0.34	0.31	0.31	0.62	0.62	1.00	0.96	0.45	0.45	0.24	0.24
Etop-2	0.17	0.17	0.08	0.09	0.16	0.16	0.13	0.13	0.18	0.18	0.22	0.22	0.34	0.33	0.31	0.31	0.62	0.63	0.96	1.00	0.45	0.45	0.24	0.24
TSA-1	0.31	0.32	0.24	0.24	0.32	0.32	0.25	0.25	0.34	0.33	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	1.00	0.93	0.34	0.34
TSA-2	0.31	0.32	0.24	0.25	0.32	0.33	0.26	0.26	0.34	0.34	0.34	0.34	0.25	0.25	0.19	0.18	0.57	0.57	0.45	0.45	1.00	0.93	0.34	0.34
Kerp-1	0.32	0.32	0.20	0.21	0.29	0.29	0.25	0.25	0.32	0.31	0.31	0.31	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	1.00	0.96
Kerp-2	0.32	0.33	0.21	0.21	0.29	0.29	0.25	0.26	0.32	0.32	0.32	0.32	0.25	0.26	0.14	0.14	0.39	0.39	0.24	0.24	0.34	0.34	0.96	1.00

0.7XX&lt;=1.0

0.4XX&lt;=0.7

0XX&lt;=0.4



 1 1

	E7070.1	E7070.2	E7820.1	E7820.2	QQS.1	QQS.2	LY1.1	LY1.2	LY2.1	LY2.2	LY5.1	LY5.2	GAL1	GAL2	Cap.1	Cap.2	MST.1	MST.2	Etop.1	Etop.2	TSA.1	TSA.2	Kemp.1	Kemp.2
E7070-1	1.00	0.94	0.87	0.87	0.86	0.86	0.81	0.81	0.84	0.83	0.86	0.86	0.04	0.04	0.03	0.04	0.24	0.23	0.06	0.06	0.22	0.22	0.19	0.19
E7070-2	0.94	1.00	0.86	0.86	0.85	0.85	0.81	0.81	0.84	0.83	0.86	0.86	0.04	0.04	0.03	0.03	0.24	0.23	0.05	0.06	0.22	0.22	0.19	0.20
E7820-1	0.87	0.86	1.00	0.96	0.90	0.90	0.86	0.86	0.81	0.80	0.87	0.87	0.00	0.00	0.02	0.03	0.22	0.22	0.03	0.04	0.21	0.22	0.12	0.12
E7820-2	0.87	0.86	0.96	1.00	0.90	0.90	0.85	0.85	0.81	0.80	0.87	0.87	0.00	0.00	0.02	0.03	0.22	0.21	0.03	0.04	0.21	0.22	0.12	0.13
QQS-1	0.86	0.85	0.90	0.90	1.00	0.96	0.85	0.85	0.82	0.81	0.88	0.88	0.02	0.02	0.03	0.03	0.28	0.27	0.07	0.07	0.25	0.25	0.17	0.18
QQS-2	0.86	0.85	0.90	0.90	0.96	1.00	0.86	0.85	0.82	0.81	0.89	0.89	0.02	0.02	0.03	0.04	0.28	0.27	0.07	0.07	0.25	0.25	0.17	0.18
LY1-1	0.81	0.81	0.86	0.85	0.85	0.86	1.00	0.97	0.80	0.79	0.88	0.88	0.17	0.17	0.19	0.19	0.20	0.20	0.04	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16
LY1-2	0.81	0.81	0.86	0.85	0.85	0.85	0.97	1.00	0.80	0.79	0.87	0.87	0.17	0.17	0.19	0.20	0.20	0.20	0.03	0.04	0.17	0.17	0.15	0.16
LY2-1	0.84	0.84	0.81	0.81	0.82	0.80	0.80	0.80	1.00	0.93	0.83	0.83	0.09	0.09	0.07	0.08	0.23	0.23	0.07	0.08	0.24	0.24	0.20	0.20
LY2-2	0.83	0.83	0.80	0.80	0.81	0.81	0.79	0.79	0.93	1.00	0.82	0.82	0.08	0.08	0.07	0.08	0.23	0.22	0.07	0.07	0.23	0.24	0.19	0.20
LY5-1	0.86	0.86	0.87	0.87	0.89	0.89	0.88	0.87	0.83	0.82	1.00	0.96	0.09	0.09	0.08	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	0.19	0.20
LY5-2	0.86	0.86	0.87	0.87	0.88	0.89	0.88	0.87	0.83	0.82	0.96	1.00	0.09	0.09	0.07	0.08	0.28	0.28	0.11	0.12	0.24	0.24	0.19	0.20
GAL-1	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	1.00	0.98	0.74	0.74	0.26	0.26	0.25	0.25	0.13	0.13	0.14	0.14
GAL-2	0.04	0.04	0.00	0.00	0.02	0.02	0.17	0.17	0.09	0.08	0.09	0.09	0.98	1.00	0.74	0.74	0.26	0.26	0.25	0.25	0.13	0.13	0.15	0.15
Cap-1	0.03	0.03	0.02	0.02	0.03	0.03	0.19	0.19	0.07	0.07	0.08	0.07	0.74	0.74	1.00	0.99	0.28	0.28	0.26	0.26	0.12	0.12	0.06	0.06
Cap-2	0.04	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.19	0.20	0.08	0.08	0.08	0.08	0.74	0.74	0.99	1.00	0.28	0.28	0.26	0.25	0.11	0.12	0.06	0.06
MST-1	0.24	0.24	0.22	0.22	0.28	0.28	0.20	0.20	0.23	0.23	0.28	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	1.00	0.92	0.57	0.57	0.50	0.50	0.24	0.25
MST-2	0.23	0.23	0.22	0.21	0.27	0.27	0.20	0.20	0.23	0.22	0.28	0.28	0.26	0.26	0.28	0.28	0.92	1.00	0.57	0.57	0.50	0.50	0.24	0.25
Etop-1	0.06	0.05	0.03	0.03	0.07	0.07	0.04	0.03	0.07	0.07	0.11	0.11	0.25	0.25	0.26	0.26	0.57	0.57	1.00	0.96	0.39	0.39	0.12	0.13
Etop-2	0.06	0.06	0.04	0.04	0.07	0.07	0.04	0.04	0.08	0.07	0.12	0.12	0.25	0.25	0.26	0.25	0.57	0.57	0.96	1.00	0.39	0.39	0.12	0.13
TSA-1	0.22	0.22	0.21	0.21	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.23	0.24	0.24	0.13	0.13	0.12	0.11	0.50	0.50	0.39	0.39	1.00	0.93	0.21	0.22
TSA-2	0.22	0.22	0.22	0.22	0.25	0.25	0.17	0.17	0.24	0.24	0.24	0.24	0.13	0.13	0.12	0.12	0.50	0.50	0.39	0.39	1.00	0.93	0.22	0.22
Kemp-1	0.19	0.19	0.12	0.12	0.17	0.17	0.15	0.15	0.20	0.19	0.19	0.19	0.14	0.15	0.06	0.06	0.24	0.24	0.12	0.12	0.21	0.21	0.22	0.22
Kemp-2	0.19	0.20	0.12	0.13	0.18	0.18	0.16	0.16	0.20	0.20	0.20	0.20	0.14	0.15	0.06	0.06	0.25	0.25	0.13	0.13	0.22	0.22	0.95	1.00

 0.7<X<=1.0

 0.4<X<=0.7

 0<X<=0.4

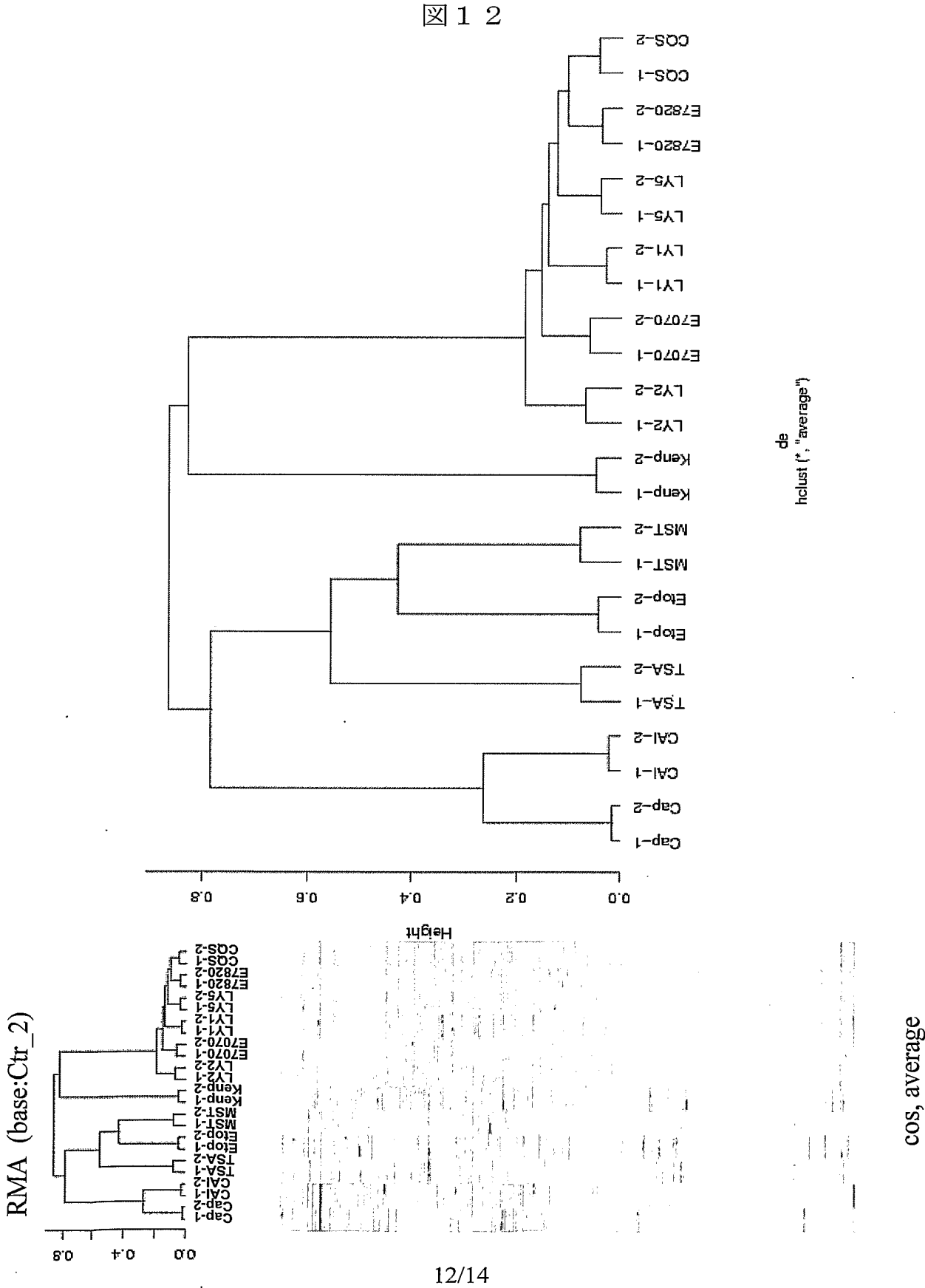


図 13

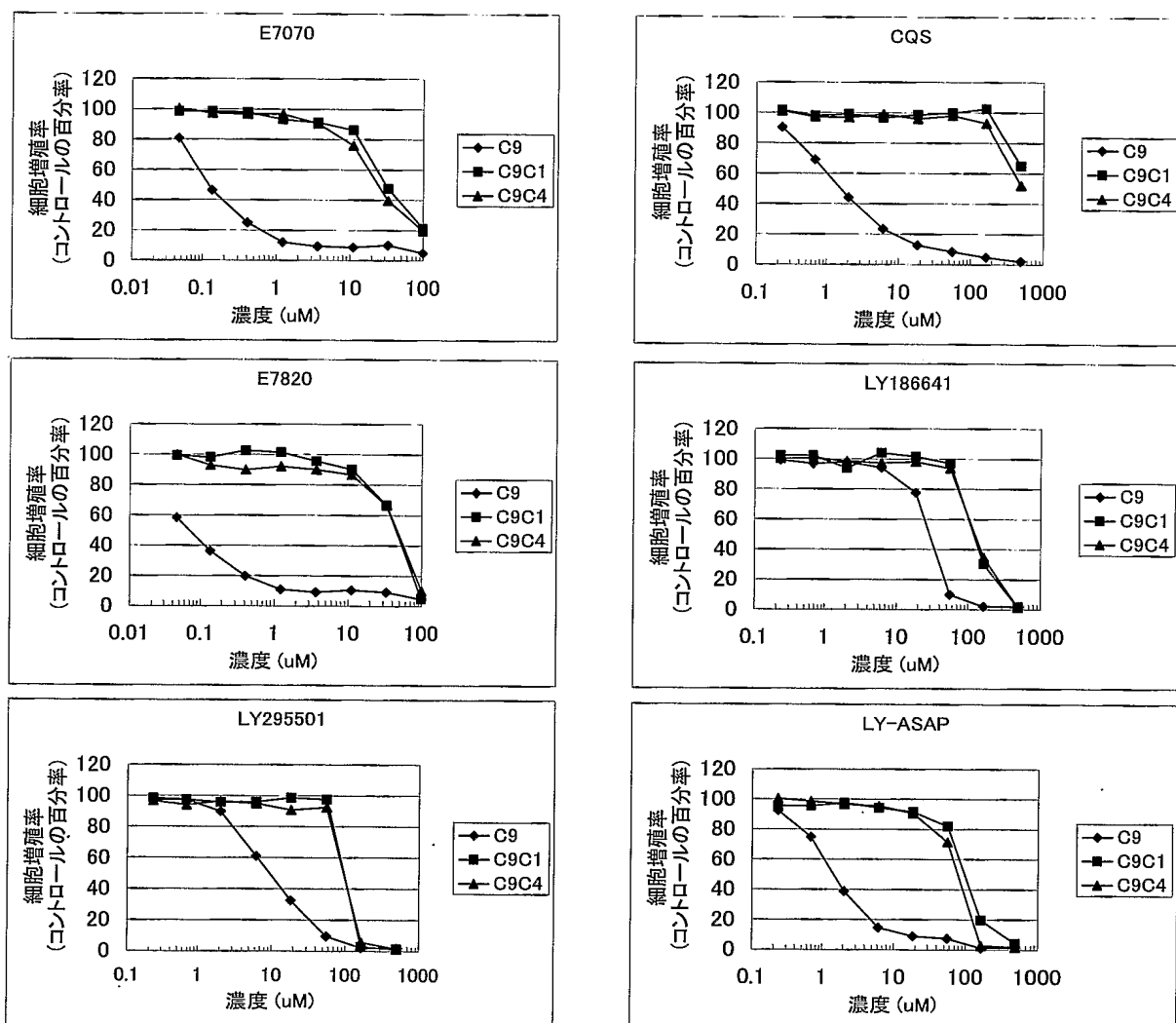
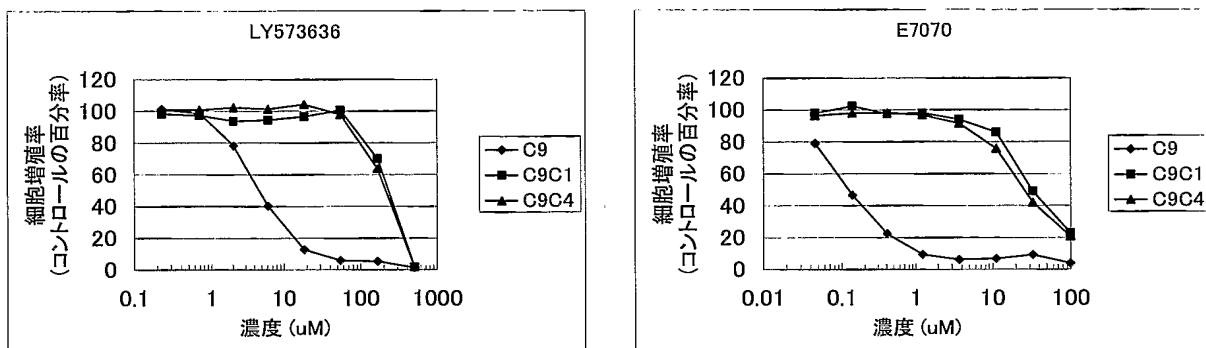


図 1 4



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304218

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/18**(2006.01), **A61K31/343**(2006.01), **A61K31/381**(2006.01),  
**A61K31/404**(2006.01), **A61K31/498**(2006.01), **A61K31/517**(2006.01),  
**A61K31/64**(2006.01), **A61K39/395**(2006.01), **A61K45/00**(2006.01),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

61K31/18, A61K31/343, A61K31/381, A61K31/404, A61K31/498, A61K31/517,  
A61K31/64, A61K39/395, A61K45/00, A61P35/00, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY/CAPLUS/BIOSIS/MEDLINE/EMBASE (STN),  
JMEDPLUS/JST7580/JSTPLUS (JDream2)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/074045 A1 (EISAI CO., LTD.), 12 September, 2003 (12.09.03), Claims; examples & EP 1481678 A1 & US 2005/119303 A1	1-4, 14-18, 21-32, 42-46, 56, 70-73, 76-83
Y	& JP 2003-572563 A	5-14, 33-42, 47-56
X	JP 62-096459 A (LILLY & CO., ELI), 02 May, 1987 (02.05.87), Full text	15, 16, 19, 21-28, 70, 71, 74, 76-83
Y	& EP 222475 A & EP 222475 B & JP 94062548 B2	1, 2, 5, 7-14, 29, 30, 33, 35-44, 47, 49-56

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March, 2006 (16.03.06)

Date of mailing of the international search report

02 May, 2006 (02.05.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304218

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2004-530709 A (LILLY & CO ELI), 07 October, 2004 (07.10.04), Full text & WO 2002/098848 A1 & US 2004/0157741 A1 & EP 1401806 A	15,16,20-28, 70,71,75-83 1,2,6-14,29, 30,34-44, 48-56
X Y	WO 2003/035629 A1 (LILLY & CO ELI), 01 May, 2003 (01.05.03), Full text & EP 1442030 A1 & US 2004/198784 A1 & JP 2005-511547 A	15,16,21-28, 70,71,76-83 1,2,7-14,29, 30,35-44, 49-56
X Y	JP 07-165708 A (EISAI CO., LTD.), 27 June, 1995 (27.06.95), Par. Nos. [0048] to [0062] & WO 95/07276 A1 & EP 673937 A1 & EP 673937 A4 & US 5721246 A & US 5767283 A & EP 673937 B1 & JP 3545461 B2	15,16,21-28, 70,71,76-83 1,2,7-14,29, 30,35-44, 49-56
Y	MAZITSCHK, R. et al., Inhibitors of angiogenesis and cancer-related receptor tyrosine kinases, Current Opinion in Chemical.Biology, 2004, Vol.8, pages 432 to 441; page 434, right column, lines 1 to 16; page 436, right column, line 1 to page 437, line 26	1-10,14, 29-38,42-52, 56,70-79,83
Y	YANO, S. et al., EGFR tyrosine kinase inhibitor "gefitinib(Iressa)" for cancer therapy, Nippon Yakurigaku Zasshi, 2003, Vol.122, pages 491 to 497	1-10,14, 29-38,42-52, 56,70-79,83
Y	JP 2004-536129 A (MERCK PATENT GMBH), 02 December, 2004 (02.12.04), Par. No. [0002] & WO 2003/007988 A1 & EP 1406658 A1 & US 2004/170632 A1	1-6,11-14, 29-34,39-48, 53-56,70-75, 80-83
Y	JP 2002-114710 A (RORER INT OVERSEAS INC.), 16 April, 2002 (16.04.02), Claims; Par. No. [0018] & EP 359282 A & EP 359282 B1 & JP 02-291295 A & JP 3600617 B2 & JP 2005-047934 A & JP 3732426 B2	1-6,11-14, 29-34,39-48, 53-56,70-75, 80-83
P,X P,Y	WO 2006/030947 A1 (EISAI CO., LTD.), 23 March, 2006 (23.03.06), Claims; examples (Family: none)	15-28,70-83 1-14,29-56



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/304218

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

**A61P35/00**(2006.01) , **A61P43/00**(2006.01)

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2006/304218

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 57-69  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
the inventions of claims 57 to 69 relate to the methods for treatment of cancer by administering a sulfonamide compound and a substance having an EGF inhibitory activity to a patient, and thus pertain to methods for treatment of the human body by therapy. (Continued to extra sheet)
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/304218

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

Accordingly, they relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2) (a) (i) and PCR Rule 39.1(iv), to search.

<Subject of search>

In the inventions of claims 1 to 56 and 71 to 83, the combinations which are supported by the description in the meaning of PCT Article 6 and disclosed in the meaning of PCT Article 5 to such an extent that a meaningful international search can be carried out are limited to the combinations of sulfonamide compounds E7820 and E7070 with substances having an EGF inhibitory activity.

Thus, in this international search report, the results of the search are reported which were made through prior-art documents with respect to the combinations in which the sulfonamide compounds are limited to those having a 1H-indol-7-yl-benzenesulfonamide backbone, i.e., LY186641, LY295501, LY-ASAP, LY573636 and CQS.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. <b>A61K31/18</b> (2006.01), <b>A61K31/343</b> (2006.01), <b>A61K31/381</b> (2006.01), <b>A61K31/404</b> (2006.01), <b>A61K31/498</b> (2006.01), <b>A61K31/517</b> (2006.01), <b>A61K31/64</b> (2006.01), <b>A61K39/395</b> (2006.01), <b>A61K45/00</b> (2006.01), <b>A61P35/00</b> (2006.01), <b>A61P43/00</b> (2006.01)			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))			
Int.Cl. 61K 31/18, A61K 31/343, A61K 31/381, A61K 31/404, A61K 31/498, A61K 31/517, A61K 31/64, A61K 39/395, A61K 45/00, A61P 35/00, A61P 43/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 0 6 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 6 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 6 年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
REGISTRY/Caplus/BIOSIS/MEDLINE/EMBASE (STN), JMEDPlus/JST7580/JSTPlus (JDream2)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	WO 2003/074045 A1 (EISAI CO LTD) 2003.09.12, 特許請求の範囲, 実施例 & EP 1481678 A1 & US 2005/119303 A1 & JP 2003-572563 A	1-4, 14-18, 21-32, 42-46, 56, 70-73, 76-83	
Y		5-14, 33-42, 47-56	
<input checked="" type="checkbox"/> C 欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 1 6 . 0 3 . 2 0 0 6		国際調査報告の発送日 0 2 . 0 5 . 2 0 0 6	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号		特許庁審査官 (権限のある職員) 大宅 郁治	4 C 3 4 3 7
		電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線	3 4 5 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 62-096459 A (LILLY & CO ELI) 1987.05.02, 全文 & EP 222475 A & EP 222475 B & JP 94062548 B2	15, 16, 19, 21-28, 70, 71, 74, 76-83
Y		1, 2, 5, 7-14, 29, 30, 33, 35-44, 47, 49-56
X	JP 2004-530709 A (LILLY & CO ELI) 2004.10.7, 全文 & WO 2002/098848 A1 & US 2004/0157741 A1 & EP 1401806 A	15, 16, 20-28, 70, 71, 75-83
Y		1, 2, 6-14, 29, 30, 34-44, 48-56
X	WO 2003/035629 A1 (LILLY & CO ELI) 2003.05.01, 全文 & EP 1442030 A1 & US 2004/198784 A1 & JP 2005-511547 A	15, 16, 21-28, 70, 71, 76-83
Y		1, 2, 7-14, 29, 30, 35-44, 49-56
X	JP 07-165708 A (EISAI CO LTD) 1995.06.27, 【0048】～【0062】 & WO 95/07276 A1 & EP 673937 A1 & EP 673937 A4	15, 16, 21-28, 70, 71, 76-83
Y	& US 5721246 A & US 5767283 A & EP 673937 B1 & JP 3545461 B2	1, 2, 7-14, 29, 30, 35-44, 49-56
Y	MAZITSCHKEK, R. et al., Inhibitors of angiogenesis and cancer-related receptor tyrosine kinases, Current Opinion in Chemical Biology, 2004, vol.8, pp.432-441 第434頁右欄第1行～第16行目, 第436頁右欄第1行～第4 37頁第26行目	1-10, 14, 29-38, 42-52, 56, 70-79, 83
Y	YANO, S. et al., EGFR tyrosine kinase inhibitor "gefitinib (Iressa)" for cancer therapy, Nippon Yakurigaku Zasshi, 2003, vol.122, pp.491-497	1-10, 14, 29-38, 42-52, 56, 70-79, 83

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2004-536129 A (MERCK PATENT GMBH) 2004.12.02, 【0002】 & WO 2003/007988 A1 & EP 1406658 A1 & US 2004/170632 A1	1-6, 11-14, 29-34, 39-48, 53-56, 70-75, 80-83
Y	JP 2002-114710 A (RORER INT OVERSEAS INC) 2002.04.16, 【特許請求の範囲】 , 【0018】 & EP 359282 A & EP 359282 B1 & JP 02-291295 A & JP 3600617 B2 & JP 2005-047934 A & JP 3732426 B2	1-6, 11-14, 29-34, 39-48, 53-56, 70-75, 80-83
P, X	WO 2006/030947 A1 (EISAI CO LTD) 2006.03.23, 【特許請求の範囲】 , 【実施例】	15-28, 70-83
P, Y	(ファミリーなし)	1-14, 29-56

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2) (a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 57-69 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲57-69に係る発明はスルホンアミド化合物と E G F 阻害活性を有する物質とを患者に投与することによる癌の治療方法であり、治療による人体の処置方法に該当し、PCT17条(2) (a) (i) 及びPCT規則39.1(iv) の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

**<調査の対象について>**

請求の範囲 1-56, 71-83 に係る発明のうち、有意義な国際調査を行うことが出来る程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、スルホンアミド化合物である E7820 及び E7070 と EGF 阻害活性を有する物質との組み合わせに限られる。

したがって、本国際調査報告においては、スルホンアミド化合物としては 1H-インドール-7-イル-ベンゼンスルホンアミド骨格を有するもの、LY186641、LY295501、LY-ASAP、LY573636、CQS に限定して行った先行技術調査の結果が示してある。